

Aus: Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Weitzel
Stellv. Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Hammerstein
und dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin

Kommissarischer Leiter: Professor Dr. U. Gross

KLINISCHE PARAMETER,
HORMONREZEPTORGEHALT UND
PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE MERKMALE
VON MAMMAKARZINOMEN MIT AXILLÄREN
LYMPHKNOTENMETASTASEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Adamczewska, Krystyna

Torun

1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus: Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr.H. Weitzel
Stellv." " " : Professor Dr.J.Hammerstein
und dem Institut für Pathologie der Freien Universität
Berlin

Kommissarischer Leiter: Professor Dr.U.Gross

KLINISCHE PARAMETER, HORMONREZEPTORGEHALT
UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE MERKMALE VON
MAMMAKARZINOMEN MIT AXILLÄREN LYMPHKNOTEN-
METASTASEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Adamczewska, Krystyna
Torun

Referent: Prof.Dr.med.H.Weitzel

Korreferent: Prof.Dr.G.Kindermann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.05.1984

Meinen lieben Eltern aus Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
I. Einleitung	1
II. Problemstellung	5
III. Literaturstudium	6
1. Geschichte	6
2. Anatomie und Lokalisation	11
3. Häufigkeit	17
a) Morbidität	18
b) Mortalität	21
4. Risikofaktoren	26
a) Geographische Pathologie und Rassenzugehörigkeit	27
b) Socio-ökonomischer Status	30
c) Geschlecht	33
d) Altersabhängigkeit	34
e) Familienstand	37
f) Ungünstiges Hormonmilieu	41
g) Frühere gutartige Erkrankungen der Brust	45
h) Frühere Krebserkrankungen oder gynäkologische Operationen	50
i) Familiäre Anamnese	53
j) Immunologische Abwehrbereitschaft	56
5. Morphologische Kriterien	58
a) Größe des Primärtumors	60
b) Lymphknotenmetastasen	65
c) Histologischer Tumortyp und Tumorigradung	72
d) Östrogen- und Progesteronrezeptorbefund	90
IV. Eigene Untersuchungen	103
1. Patientengut und Untersuchungsmethoden	103
a) Patientenauswahl	103
b) Histologische Analyse	106
c) Rezeptorbestimmung	107
d) Statistische Methoden	107
2. Resultate	108
a) Abhängigkeit von klinischen Daten	108
b) Abhängigkeit von morphologischen Daten	118
c) Zusätzliche anamnestische Risikogruppe	147
V. Diskussion	149
VI. Zusammenhang	164
VII. Literaturverzeichnis	166

I. Einleitung

Für die meisten Menschen ist Krebs gleichbedeutend mit qualvollem Siechtum, Hoffnungslosigkeit und Tod. Und es scheint so, daß immer mehr Menschenleben von dieser Krankheit bedroht werden.

Das Mammakarzinom ist der häufigste Organkrebs der Frauen in den westlichen und industrialisierten Ländern geworden.

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland liegt zwischen 15 000 und 20 000, die der Sterbefälle bei 15 000 (WINKLER, 1984).

Um die Jahrhundertwende nahm die Zahl der Krebssterbefälle noch die 7.Stelle in der Medizinalstatistik des Deutschen Reiches ein (Abb.1). Der jährliche Anstieg der Krebssterbefälle dürfte sich neben der Zunahme exogener Noxen und des Lebensalters auch durch die Tatsache erklären, daß die Todesfälle in den damals dazwischengelegenen Krankheitsgruppen (von 2 bis 6. Stelle) durch die Erfolge der modernen Medizin wesentlich verringert werden konnten, was bei Krebskrankheitsgruppen nicht erzielt werden konnte (LINDER und SACK, 1984).

In Berlin besteht seit langem eine „stille Sammlung“ von Daten Krebskranker, die der nachgehenden Fürsorge unterliegen (WINKLER, 1984). WINKLER (1984) ist der Meinung, daß von den derzeitigen Bewohnern der Bundesrepublik Deutschland elf bis zwölf Millionen an Krebs sterben werden.

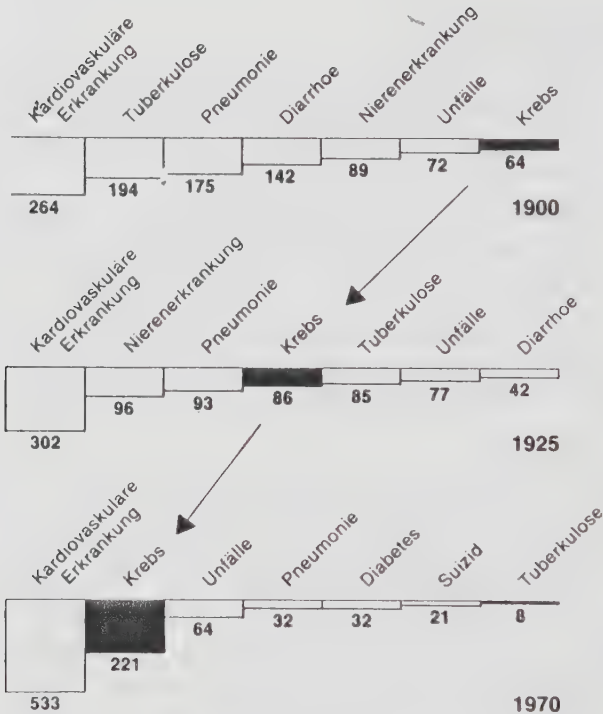


Abb.1: Darstellung der Sterbeziffer von verschiedenen Erkrankungen, bezogen auf 100 000 Einwohner: im Deutschen Reich in den Jahren 1900 und 1925 und in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1970 (Nach LINDER und SACK, 1984)

Der Anteil der Krebsmortalität an der Gesamtsterblichkeit liegt für die zehn durch WAGNER und BECKER (1982) untersuchten mitteleuropäischen Länder im Durchschnitt bei 21,5 % für das männliche und 19,2 % für das weibliche Geschlecht.

Die gegenwärtige Verteilung des karzinomatösen Organbefalls (immer dokumentiert an den Todesfällen) zeigt in der Bundesrepublik Deutschland bei der Frau den Dickdarm- und Mammakrebs abwechselnd an erster bzw. zweiter Stelle (Abb.2.)

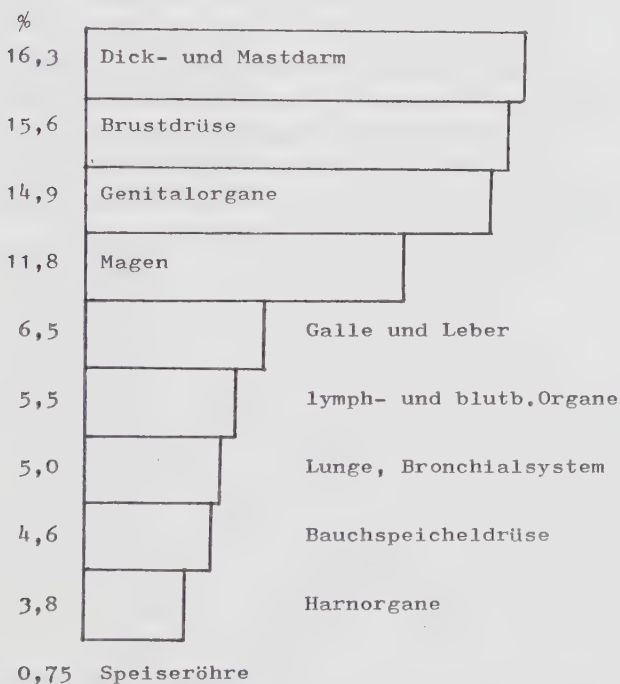


Abb.2. Anteil der häufigsten Krebssterbefälle in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1970 bei einer Gesamtzahl von 78 498 Frauen (Nach LINDER und SACK, 1984)



Auch NAGEL u. WANDER (1981) bestätigen, daß der Brustkrebs bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland für etwa 16 Prozent der Todesfälle verantwortlich ist.

Das Mammakarzinom der Frau hat heute nach Zurückdrängung des Karzinoms der Cervix uteri in vielen Ländern die höchste Inzidenzrate unter den bösartigen Neubildungen.

Die beste Heilungschance besteht in der frühzeitigen Erkennung des malignen Prozesses und der rechtzeitigen chirurgischen Behandlung.

Leider ist trotz mancher diagnostischer Fortschritte eine echte Frühdiagnose des Mammakarzinoms nicht möglich. Eine den Vorstadien des Kollumkarzinoms vergleichbare Frühdiagnostik gibt es für das Mammakarzinom nicht.

Die Frühdiagnose des Mammakarzinoms ist eine Herausforderung. Über die Entwicklungsphasen der Krankheit wird nur wenig berichtet. Die Forscher müssen in einem oft recht voluminösen Organsystem mit recht unempfindlichen Methoden suchen. Wir haben vor allem nicht die Möglichkeit, das ganze potentiell krankheitsbereite Gewebe vergleichsweise zur Cervix auch ohne Hinweisbefunde so zu untersuchen, als wäre es an irgendeiner Stelle erkrankt. Daher müssen die Beobachter sich bei oft sehr großem Arbeitsaufwand damit begnügen, nur einen noch nicht einzuschätzenden Teil der wirklich vorhandenen Erkrankungen zu erfassen (RUMMEL et al., 1976).

Keiner der Untersucher kann behaupten, daß das Karzinom der Brustdrüse bezüglich der Prognose der Erkrankung im Griff ist.

II. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit enthält im ersten Teil eine Darstellung des derzeitigen Wissenstandes über die Ursachen des Mammakarzinoms.

Der zweite Teil ist eine retrospektive Analyse klinischer und morphologischer Daten von 208 Patientinnen mit Mammakarzinomen, die während der Zeit vom Juni 1980 bis Jahresende 1982 wegen eines primären Mammakarzinoms im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin operiert wurden und bei welchen gleichzeitig eine Bestimmung des Steroidrezeptorgehalts im Tumorgewebe durchgeführt wurde. Bei dieser Analyse wurde versucht die Bedeutung:

- 1) der klinischen Situation,
- 2) der Tumorlokalisation,
- 3) des Tumorstagings,
- 4) des histologischen Typs und Differenzierungsgrades,
- 5) des Steroidrezeptorgehalts

in bezug auf Bildung und Frequenz axillärer Lymphknotenmetastasen zu ermitteln.

Dies ist zum einen von Bedeutung in Fällen in denen auf eine Lymphknotenexstirpation verzichtet wird oder werden muß, zum anderen dient die Erweiterung unseres Wissens über prognostisch bedeutsame klinische und pathologisch-anatomische Parameter allgemein einer besseren Bewertung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen und kann bei der Erarbeitung differenzierter Therapiepläne von Nutzen sein.

III. L i t e r a t u r s t u d i u m

1. G e s c h i c h t e

Aus der „Kurzen Geschichte der Medizin“ (ACKERKNECHT, 1967) geht hervor, daß während der rezente Mensch im neusteinzeitlichen Europa (etwa 10 000 Jahre v.Chr.) umherzog, er schon an verschiedenen Krankheiten einschließlich Tumoren litt. Die umfassendsten Dokumente stammen aus Ägypten, wo es möglich war, neben Knochenmaterial auch Mumien zu untersuchen. Zunehmendes Wissen über Krebs und andere Krankheiten unterstützte naturgemäß die Entwicklung der Geriatrie. Ältere Operationen wie z.B. die Entfernung einer an Krebs erkrankten Brust wurden von HALSTED bedeutend verbessert.

Vor rund 100 Jahren, auf den Kongressen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zwischen 1872 und 1897, konnte nur sehr wenig über die operative Behandlung von bösartigen Geschwülsten berichtet werden. Ausnahmen betrafen lediglich äußere Krebse der Haut, der Mamma oder der Extremitäten wie sie schon vor 4 000 Jahre in Indien operativ angegangen wurden (LINDER, 1984).

Von den drei gängigsten Krebsbehandlungsverfahren (Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie) ist die Operation (seit rund 4 000 Jahren) die älteste und bis heute auch bei äußeren Krebsen wohl die erfolgreichste Methode geblieben (LINDER und SACK, 1984).

RAMAZZINI berichtete 1743 in Padua, daß Brustkrebs bei Nonnen häufiger auftrat als bei anderen Frauen, und HEISTER stellte 1747 fest, daß Kinderlosigkeit die Entstehung der Krankheit begünstigte (CLEMMENSEN, 1978). RIGONI STERN (1842) veröffentlichte 1842 in Padua als erster statistisches Beweismaterial, (1844 hat er sich selbst und ASTLEY COOPER die Be-

obachtung zugeschrieben) daß bei Ledigen und vor allem bei Klosterangehörigen die Brustkrebshäufigkeit besonders ansteigt (STERN, 1842).

Schon 1842 konnte RIGONI STERN anhand der Sterbezahlen der Stadt Verona zwischen 1760 und 1839 feststellen, daß Nonnen und unverheiratete Frauen 5-mal häufiger an Brustkrebs verstarben als verheiratete Frauen.

Gemäß der 1894 von HALSTED erhobenen Forderungen wurde bei jedem Mammakarzinom unabhängig vom Stadium radikal operiert. Die Entfernung der Mamma mitsamt der Lymphabflußgebieten beruhte auf die Theorie HALSTEDS, daß die Tumorausbreitung per continuitatem in die umgebenden Gewebe und durch die die Brust drainierenden Lymphbahnen erfolgt. Vor 20 Jahren stellte FISHER, wiederum ein Chirurg, die seit Jahrzehnten geltenden Halstedtschen Gesetze mit einem neuen Verständnis der Biologie des Mammakarzinoms infrage. Brustkrebs als Systemerkrankung (RAUSCHECKER, 1983) mit hämatogenen Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war nicht nur die Basis für die Anwendung einer systemischen adjuvanten Chemotherapie (WITTE, 1981), es stellte sich zugleich die Frage nach dem Sinn radikaler lokaler Eingriffe (ROBINSON, 1976).

Schon bereits seit rund 100 Jahren ist bekannt, daß das Wachstum des Mammakarzinoms ebenso wie das der normalen Brustdrüse hormoneller Regulierbarkeit unterliegt. Die Bedeutung der Ovarien für das Wachstum des Mammakarzinoms erkannte der Freiburger Chirurg ALBERT SCHINZINGER. Bereits 1889 - zu einem Zeitpunkt als die ovariellen Hormone noch nicht bekannt waren - hat er auf dem Deutschen Chirurgenkongreß erstmals die beidseitige Ovarektomie empfohlen.

Er machte den Vorschlag, bei menstruierenden Frauen die Kastration vor der Operation des Mammakarzinoms durchzuführen. Aber er selbst hat in keinem einzigen Fall eines Mammakarzinoms eine Ovariectomie durchgeführt (SCHINZINGER, 1889).

Im Jahre 1895 wurden erstmals bei einer Frau wegen eines fortgeschrittenen metastasierten Mammakarzinoms beide Eierstöcke entfernt. Der Operateur war GEORGE THOMAS BEATSON. Bei der 33-jährigen Patientin wurde damit eine Totalremission von 48 Monaten erzielt (BEATSON, 1896).

Erst als es LACASSAGNE im Jahre 1932 gelang, durch kontinuierliche Gabe von Östrogenen bei Mäusen Mammakarzinome zu erzeugen, war ein deutlicher Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Ovarialhormonen und Mammakarzinomwachstum gegeben (LACASSAGNE, 1932).

Mit z.T. aufsehenerregenden Erfolgen wurden seit der Jahrhundertwende zunehmend mehr an Brustkrebs erkrankte Frauen, vor allem in England, kastriert. SIMMER (1969) hat dies umfassend aufgezeichnet. In Gegenden, in denen man mit Röntgenstrahlen besser umgehen konnte als mit dem Skalpell, wurden die Ovarien bestrahlt.

Anfang der 50-er Jahre führte CHARLES HUGGINS die zusätzlich Entfernung der Nebennieren ein (HUGGINS und Dao, 1952). BAUER empfahl die Ausschaltung der Hypophyse (BAUER, 1963).

Etwa zur gleichen Zeit begann mit der Herstellung der synthetischen Steroide auch die additive Hormontherapie.

JENSEN war bekannt gewesen, daß nur ein Drittel der von HUGGINS (HUGGINS et al., 1954) adrenalektomierten Frauen eine Remission ihres metastasierten Mamma-

karzinoms hatten.

HIENZ glaubte Ende der 50-er Jahre durch Auszählen der Barrschen Zellkörperchen Mammakarzinome in männliche und weibliche Tumoren unterscheiden zu können. Der Kanadier MOORE, BAUER und andere schlossen sich an (BAUER, 1963; MOORE, 1966). Die Behandlung mit jeweils gegengeschlechtlichen Hormonen wurde empfohlen. Nach wenigen Jahren erwies sich das Ganze jedoch als „Irrläufer“ (MAILLOT, 1979).

Etwa zur gleichen Zeit, 1958, berichtete ELWOOD V. JENSEN auf dem internationalen Biochemiekongreß in Wien über die erfolgreiche Markierung von 17 β -Östradiol mit Tritium (JENSEN und JACOBSON, 1960). Dieses injizierte er zunächst infantilen und später dann ovariectomierten Sprague-Dawley-Ratten. Die meisten Organe dieser Tiere wie Leber, Niere, Nebenniere, Ovar, Muskel, Knochen und Gehirn zeigten keine Inkorporation. In Uterus und Vagina aber fand sich eine verlängerte Aufnahme und Speicherung der Radioaktivität (JENSEN u. JACOBSON, 1960 und 1962).

JUNGBLUT und JENSEN konnten schließlich zunächst im Kalbsuterus diese Bindungsstellen für Östradiol isolieren und nannten sie Östrogenrezeptoren (JUNGBLUT et al., 1967). Auf Grund dieser Ergebnisse und nach den ersten eigenen klinischen Untersuchungen hatte JENSEN die Vermutung, daß Tumoren, die auf eine Adrenalectomie reagieren, eine höhere Affinität für Östrogen besitzen. Im Jahre 1967 empfahl er deshalb die Bestimmung der Östrogenrezeptoren als eine Art Vorhersagetest für die Ansprechbarkeit einer sogenannten Hormontherapie (JENSEN et al., 1967). Weiter hatten JENSEN et al. (1971) erstmals darauf hingewiesen, daß die Östrogene an spezifische zytoplasmatische Proteine, sogenannte Östrogenrezeptoren (ER) in den Karzinomzellen gebunden werden. Seine Vermutung,

daß die Anwesenheit von ER auf die Hormonabhängigkeit des Karzinoms schließen läßt und, daß damit eine Voraussage der Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie gemacht werden kann, hat sich in den letzten Jahren bestätigt.

2. Anatomie und Lokalisation

Anatomie. Die Brust ist ein der Subkutis angehörendes Organ ektodermalen Ursprungs. Ihr Drüsenkörper liegt zwischen der tiefen und oberflächlichen Superfizialisfaszie der vorderen Thoraxwand. Die Basis der Mamma erstreckt sich vom 2. bis zum 6. vorderen Interkostalraum und vom Sternalrand bis in die Axilla. Auf der Mamille-Spitze liegen die Öffnungen von 15 bis 20 Milchgängen.

Der Brustdrüsenkörper besteht aus einem stark verzweigten Milchgangsystem (Dukti) und dem sekretorischen Organ, den alveolären Drüsen (Azini). Ein Büschel dieser Azini bildet einen Lobulus. Die von den Lobuli abzweigenden kleineren Milchgänge (Duktuli) münden in einen Hauptduktus ein. Ein Hauptmilchgang mit seinen Lobuli bildet einen Drüsenlappen (Lobus). Die Brustdrüse setzt sich aus 10 bis 20 solcher Lappen zusammen, zwischen denen keine Anastomosen bestehen.

Als normale Größe einer Brustdrüse wird ein Gewicht von 150 bis 400 g außerhalb der Gravidität bezeichnet (BÄSSLER, 1978).

Die arterielle Blutversorgung der Brust erfolgt medial von der A. thoracica interna, (des Interkostalraumes) ferner von den Aa. intercostales aus. Die äußere Hemisphäre der Mamma erhält ihren arteriellen Zufluß von den kranio-lateralen Ästen der A. thoracoarcomialis. Die perforierenden und die externen Arterien verzweigen sich im Drüsenkörper und anastomosieren mit den Ästen der interkostalen Gefäße. Im Bereich der Areola bilden die anastomosierenden Arterien einen periareolären Plexus.

Die Venen des Parenchyms schließen sich im wesentlichen dem Verlauf der arteriellen Gefäße an. Unter der Areola finden sich ein stark entwickelter

subareoler Plexus und eine ringförmige Anastomose (Circulus Halleri). Die wichtigsten venösen Abflubahnen, die V.axillaris und die V.mammaria interna über die V.subclavia sowie die Interkostalvenen über die V.azygos, stehen in direkter Verbindung zum venösen Kapillarnetz der Lungen. Sie stellen einen Weg der Tumorzellenembolisation in die Atmungsorgane dar. Die Interkostalvenen kommunizieren mit den vertebralen Gefäßsystemen, so daß die Metastasierung bei bösartigen Mammageschwülsten in das Skelett erfolgen kann. Das Lymphgefäßsystem (Abb. 3.) besteht aus einem oberflächlich angeordneten Lymphplexus (Papillarplexus) und einem subkutanen Plexus.



Abb.3. Regionäres Lymphdrüsensystem.
A=anteriore,pektorale Lymphdrüsengruppe,
B=subskapuläre Lymphdrüsengruppe,
C=zentrale axilläre Lymphdrüsengruppe,
D=subklavikuläre Lymphdrüsengruppe,
E=interpektorale (Rottersche) Lymphdrüsengruppe,
F=interne parasternale Lymphdrüsengruppe
(Nach ZINSER, 1972)

Ein besonders dichtes Netz von Lymphbahnen ist in der Gegend der Areola und unter der Mamille angelegt (Areolar-

plexus).

Ein Teil der Lymphe des periazinösen Gebietes verläßt den Drüsenkörper direkt und fließt den regionären Lymphknoten zu. Der Lymphabfluß der lateralen Hälfte des Drüsenkörpers erfolgt im wesentlichen in die Lymphknoten, die am Rande des M.pectoralis major gelegen sind (anteriore, pectorale Lymphknotengruppe oder untere axilläre Lymphdrüsen), um über die axillären (lateralen) Drüsen zu den zentralen und den subklavikulären (apikalen) Lymphknoten zu gelangen. (Abb. 4)

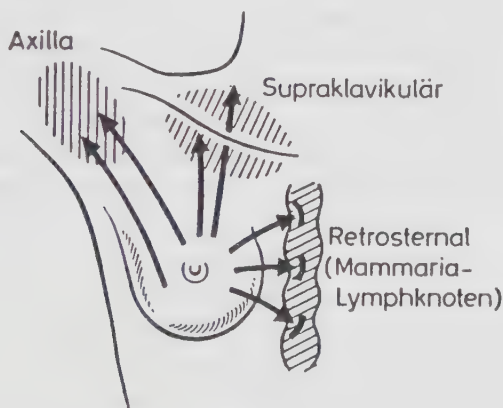


Abb. 4: Metastasierungswege des Mammakarzinoms
(Nach SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982)

Die mediale Hälfte der Brust verfügt über Abflußwege, die zu den parasternalen und retrosternalen Lymphdrüsen gerichtet sind (1-2 interkostale pleura- und gefäßnahe gelegene Knoten). Man findet weiterhin Lymphgefäße, die vom oberen medialen Quadranten und von der zentralen Region des Drüsenkörpers, den M.pectoralis major perforierend, über den zwischen dem M.pectoralis major und minor gelegenen ROTTERSCHEN Knoten zu den infra-klavikulären Lymphdrüsen führen (GROSSMANNSCHE Bahn). Es bestehen ferner lymphogene Kommunikationen zur anderen Brust.

Vom inneren unteren Quadranten aus gibt es schließlich Lymphbahnen, die zum Diaphragma und zum subperitonealen Plexus sowie zur Leber führen.

Die hauptsächlichen Abflußbahnen der Lymphe führen direkt oder indirekt zu den axillären und zu den infraklavikulären Lymphdrüsenstationen. Nur ungefähr 25 % des Lymphabflusses nehmen den Weg über die para- und substernalen Drüsen. Diese Strömungsrichtung kann aber nicht nur von der medialen Hemisphäre der Brust, sondern von allen Sektoren des Drüsenkörpers aus genutzt werden.

Die großen Sammelgefäße des Lymphsystems (der infraklavikuläre und der innere Mammariastrang, die laterotrachealen und die anteriomediastinalen Lymphgefäße vom I. Interkostalraum) münden in die V. subclavia oder in die V. jugularis ein. Auf der rechten Seite bilden die Hauptlymphbahnen vor Abfluß in die großen Venen einen gemeinsamen Stamm. Auf der linken Seite dagegen fließt der Lymphstrom teils direkt den Venen, teils erst dem Ductus thoracicus zu. Die abströmende Lymphe der Milchdrüse erreicht nach Passieren der Lymphknotenfilter auf verhältnismäßig kurzem Weg den Anschluß an die venöse Blutbahn.

Es bestehen starke individuelle Unterschiede und bei Abflußstörungen viele Möglichkeiten der Umleitung.

Entwicklung. Die Entwicklung der Brust beginnt etwa zwischen dem 10. und 11. Lebensjahr und findet mit etwa 17 Jahren ihren Abschluß. (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982)

Nach dem Wachstumsabschluß setzen zusätzlich zyklische, prämenstruelle Reaktionen ein, die z. T. als „Schwellung“ registriert und als schmerzhaft empfunden werden.

Es wird angenommen, daß die Östrogene vorwiegend das duktale System beeinflussen, das Progesteron dagegen ausschließlich auf die lobulär-alveolären Strukturen des Organs einwirkt.

Wahrscheinlich werden die zyklischen Vorgänge am aktiven Gewebe der Mamma in der 2. Hälfte des Intervalls durch eine synergistische Wirkung beider Hormone her-

vorgehoben. Östrogene und Gestagene in einem bestimmten quantitativen Verhältnis zueinander bereiten die Brustdrüsen auf die Laktation vor. In den höheren Lebensabschnitten der Frau läßt sich eine kontinuierlich fortschreitende Involution der Brust beobachten. Je mehr Graviditäten und Stillperioden vorangegangen sind, um so intensiver ist der Rückbildungsgrad. Nach dem 40. Lebensjahr wird das Epithel der Milchgänge flacher, es entstehen Ektasien und zystische Erweiterungen des Gangsystems. Man findet also Bilder, die fließende Übergänge zur fibrozystischen Mastopathie erkennen lassen. Die Frequenz dieser Erscheinungen wird unterschiedlich angegeben. Sie kommen wahrscheinlich in über der Hälfte der brustgesunden Frauen dieser Altersstufe vor. Die normale Brust in der Postmenopause ist durch eine Regression der Lobuli und eine relative Zunahme der bindegewebigen Anteile gekennzeichnet.

Lokalisation. Die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen des Mammakarzinoms in % ist in Abbildung 5 skizziert (ZINSER, 1972).

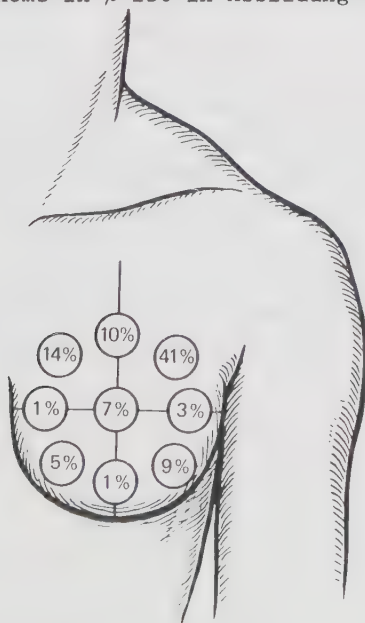


Abb.5: Lokalisation der malignen Brustdrüsentumoren
(Nach ZINSER, 1972)

Die Abb.5 weist darauf hin, daß der Brustkrebs deutlich die oberen äußeren Quadranten bevorzugt.

Die rechte und linke Mamma werden gleichhäufig befallen. Doppelseitiger, gleichzeitiger Befall findet sich bei 0,8 % der Primärfälle (Nach KERN, 1977 bei 2 %), im Laufe der Zeit kommt es bei ca. 3,5 % zur Erkrankung der zweiten Brust, teils metastatisch, teils als eigenständiges, neues Krankheitsbild (ANDERSON, 1977 und SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982).

Nach ANDERSON (1982) ist bei familiär belasteten Patientinnen das Risiko der beidseitigen Erkrankung:

- bei 16 % vor Erreichen der Altersgrenze von 50 Jahren und
- bei 8 % in den postmenopausalen Lebensjahren festgestellt worden.

Ein auch beim invasiven Karzinom kritischer Punkt im Rahmen der Therapiegestaltung ist das multizentrische Wachstum.

FISHER et al. (1975) fanden in ihrer Morphologiestudie (Protokoll Nr.4, 1975) bei 904 Frauen in 4 % neben dem manifesten Karzinom im selben Quadranten noch ein weiteres isoliertes, klinisch okkultes Tumorfeld, bei Durchuntersuchung eines zweiten Quadranten in 11 %, bei Aufarbeitung von drei Quadranten in 15 % und bei Durchmusterung der gesamten Brust bzw. des Amputates in 22 % ein plurizentrisches Wachstum. GALLAGER und Martin (1970) gibt in 33 % und Qualheim und Gall (1957) sogar in 54 % Multizentrität an.

3. H ä u f i g k e i t

Die Autoren: LILIENFELD (1963); SEIDMAN (1969); LEIS (1970) und MAASS et al. (1970) haben anhand klinisch statistischer Untersuchungen über die Erkrankungshäufigkeit an Mammakarzinom bestätigt, daß die Morbidität an diesem Tumorleiden in den letzten Jahren eindeutig zunimmt, wogegen die Mortalität seit etwa 40 Jahren nahezu gleich geblieben ist.

Die mittlere Häufigkeit des Mammakarzinoms wird gegenwärtig von SEIDMAN (1969) und LEIS (1970) auf 100 000 Frauen mit 68 Karzinomen pro Jahr angegeben.

Von Bedeutung ist, daß nach FEINLEIB und GARRISON (1969) sowohl von den Morbiditäts- wie von den Mortalitätsraten des Mammakarzinoms vor allem Frauen unter 55 Jahren betroffen sind.

SEIDMAN (1969) behauptet, daß das Mammakarzinom zwischen dem 30. und 64. Jahr die häufigste maligne Geschwulst darstellt und zwischen dem 40. und 44. Jahr die führende Todesursache geworden ist.

Weitere Angaben sind unter:

a) Morbidität,

b) Mortalität

erhoben.

a). Morbidität

Die Morbidität nimmt - parallel der Einführung westlicher „zivilisierter“ Lebensformen - weltweit zu (NAGEL, und Wander, 1981).

Die Häufigkeit der Erkrankung an Mammakarzinome ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1: Häufigkeit der Mammakarzinomerkrankung bei Frauen

Autor/Jahresbericht	Land	Erkrankungs- gefahr für jede	Prozentsatz zum weiblichen Ge- schlecht
PRECHTEL u. HALL- BAUER/1979	BRD	6. Frau	17 %
STRAX/1982	USA	11. Frau	9 %
LEIS/1982	USA	13. Frau	8 %
SCHMIDT-MATHIESEN u. BASTERT/ 1982	BRD	15. Frau	7 %
SEIDMAN/1969		17. Frau	6 %
BRUNNER u. MARTZ/ 1979		15.-20. Frau	5 - 7 %

Ca. 50 % der Karzinomträgerinnen geht an ihrem Tumorleiden zugrunde. Die Morbiditätsziffer nimmt ab der 4. Dekade kontinuierlich zu, darüber hinaus wird auch im Alter unter 30 Jahren in knapp 1 % unter den histomorphologisch erfaßten Mammaerkrankungen (Biopsienmaterial) ein Karzinom beobachtet (PRECHTEL und Hallbauer, 1979).

Mammakarzinom bei Kindern und Jugendlichen gelten als Rarität. Die Häufigkeit von Mammakarzinomen bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren wird von RAMIREZ und ANSFIELD (1968) auf höchstens 0,09 % aller Mammakarzinome geschätzt. In der Mortalitätsstatistik der WHO

(1970), in der die Sterbefälle an malignen Tumoren aus 35 Ländern aufgeführt sind, fanden sich in der Zeit von 1955 bis 1965 etwa 760 000 Todesfälle von weiblichen Personen, die am Mammakarzinom verstarben. Lediglich 206 Frauen waren 19 Jahre oder jünger. Bei gründlicher Durchsicht der Literatur seit 1900 finden sich 61 Fälle von Mammakarzinomen bei Frauen bis zum 20. Lebensjahr. Meist handelt es sich um Einzelbeobachtungen (HEIDENREICH, 1976).

Die WHO-Statistik(1970) weist auf deutliche Zunahme der Erkrankungen während und nach der Pubertät hin (BÄSSLER, 1973).

Bei Erkrankungen vor der Pubertät wurde der Tumor immer in der Nähe der Mamille gefunden, denn nur dort ist im allgemeinen zu dieser Zeit Drüsengewebe vorhanden (DIVITT und STEWART, 1966).

Eine familiäre Disposition wird bei Durchsicht der Literaturfälle nur selten gefunden.

Doppelseitige Karzinome, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen wurden ebenfalls beobachtet (RAMIREZ und ANSFIELD, 1968).

Hinsichtlich der lymphogenen Metastasierung in die Axilla ist von Bedeutung, daß Karzinome von 2 cm oder weniger im Querschnitt in etwa 20 bis 25 % Metastasen aufweisen (BÄSSLER, 1978).

Die histologischen Befunde, wie sie in der Literatur beschrieben werden, entsprechen im allgemeinen denen des Erwachsenenalters.

Günstige Verläufe sprechen für die Ansicht von HAAGENSEN (1971), der Mammakarzinome bei Kindern und Jugendlichen für histologisch maligne, klinisch jedoch vergleichsweise gutartig hält.

Offenbar ist die Prognose, wie bei Erwachsenen, im we-

sentlichen von der Ausbreitung des Tumors und seiner histologischen Struktur abhängig. Das bedeutet, daß ein günstiger Verlauf im allgemeinen nur bei einer frühzeitigen Stellung der Diagnose zu erwarten ist.

Diese Angaben zeigen die Notwendigkeit, die in seltenen Fällen auftretenden Infiltrate in den Brustdrüsen von Kindern und Jugendlichen sorgfältig zu beachten.

Die meisten Patientinnen sind zwischen 45 und 55 Jahre alt, wenn bei ihnen die Diagnose gestellt wird. 85 % aller Brustkrebserkrankungen treten nach Überschreiten der Altersgrenze von 45 Jahren auf, 67 % nach dem Erreichen des 50. Lebensjahres (LEIS, 1982).

Bezieht man aber die Häufigkeit auf vergleichbare Altersklassen und läßt die normale Absterberate in die Analyse eingehen, so zeigt sich, daß mit steigendem Lebensalter die Erkrankungshäufigkeit an Mammakarzinom eindeutig zunimmt.

Es ist de facto so, daß die große Leistung der Medizin, die Lebenserwartung entscheidend verlängert zu haben, einer der Hauptgründe dafür ist, daß die Anzahl der Brustkrebserkrankungen ständig zunimmt (LEIS, 1982).

Die Inzidenzrate des Mammakarzinoms nimmt offenbar in vielen Ländern der Erde, vorwiegend bei den jüngeren und mittleren Altersklassen, ständig zu.

Nach LEIS (1982) betrugen die Überlebensraten:

96,5 % bei Patientinnen im Stadium 0;

72,2 % im Stadium I;

40,2 % im Stadium II; und

63,0 % für die gesamte Patientengruppe mit potentiell heilbarem Brustkrebs der Stadien: 0, I und II.

b). Mortalität

Ähnliche Muster und Trends wie die Morbidität läßt auch die Mortalität des Brustkrebses erkennen.

In Europa und Nordamerika ist der Brustkrebs heute die häufigste Krebstodesursache bei Frauen, in der Altersklasse 35-54 Jahre die häufigste Todesursache überhaupt. Bei etwa jedem 4. Todesfall durch Krebs beim weiblichen Geschlecht ist Brustkrebs die Ursache. Weltweit dürften derzeit etwa 1/4 Million Frauen jährlich an einem Mammakarzinom sterben (WAGNER, 1983).

In den meisten Ländern der westlichen Hemisphäre zeigt die Mammakrebssterblichkeit einen weiterhin ansteigenden Trend (SEIDMAN, 1969).

Die Tatsache, daß das Karzinom der weiblichen Brustdrüse in den Ländern der westlichen Hemisphäre quantitativ zunimmt und die am häufigsten zum Tode führenden maligne Geschwulst bei der Frau ist, zeigt eine wachsende Bedrohung der weiblichen Bevölkerung durch diesen Tumor.

Die Sterbezahl in Dänemark steht weltweit an erster Stelle. Hohe Sterberaten werden auch auf den britischen Inseln beobachtet. Die Sterberaten im übrigen Mitteleuropa und Skandinavien sind etwa gleich hoch; in Südeuropa liegen sie niedriger. Aber das Mammakarzinom der Frau nimmt in allen Ländern Mitteleuropas zu, am stärksten in Ländern mit der niedrigsten Ausgangsrate (Polen, Ungarn, Tschechoslowakei), in allen übrigen Ländern zwischen 13 und 26 Prozent. In Polen liegt die Sterberate mit 18,3/100 000 Bevölkerung am niedrigsten, in den Niederlanden mit 38,3/100 000 Bevölkerung am höchsten (Abb. 6.) (WAGNER und BECKER, 1982).

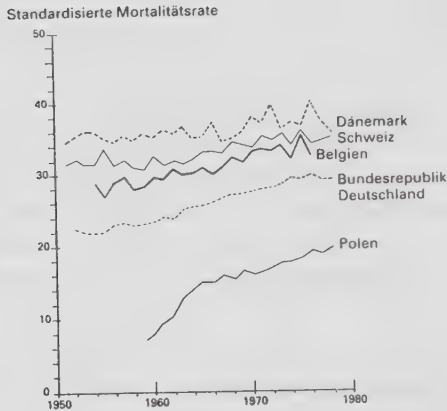


Abb. 6 .Anstieg der altersstandardisierten Sterberate an Brustkrebs in einigen europäischen Ländern, 1952-1978 (Nach WAGNER, 1983)

Es gibt große Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsziffern in verschiedenen Ländern; sie reichen von 5 Todesfällen pro 100 000 Bevölkerung in Japan und anderen asiatischen Ländern bis zu mehr als 20 Todesfällen pro 100 000 Bevölkerung in Nordamerika und Westeuropa. Weiterhin gibt es bei den Mortalitätsraten in den USA ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, wobei die höchsten Werte auf den Nord-Osten und die niedrigsten auf den Süden entfallen (BLOT et al., 1977).

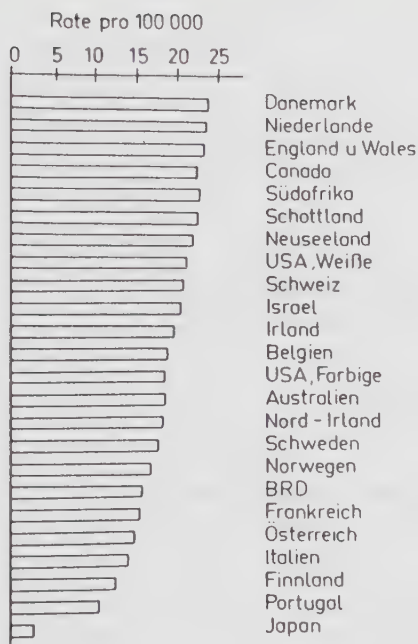


Abb. 7 .Standardisierte Mortalitätsraten an Mammakarzinom in verschiedenen Ländern (Nach MAASS et al., 1970)

Wie aus der graphischen Übersicht (Abb.7.) deutlich wird, haben in Europa die nördlichen Küstenländer die höchste Mortalität, dagegen Japan, Ceylon und einige südamerikanische Staaten die geringste Krebssterblichkeit.

Auch SEGI und KURIHARA(1966)weisen darauf hin, daß die Mortalität am Mammakarzinom in den um die Nordsee gelegenen Ländern etwa 8- bis 10mal höher ist als in Japan, Südamerika und in einigen Ländern Mittelamerikas.

Die Mortalität des Mamnakarzinoms hat sich für Frauen über 55 Jahren kaum geändert, jedoch ist eine Zunahme bei den jüngeren Altersklassen zu verzeichnen (FEINLEIB und GARRISON, 1969).

Die Überlebenschance hängt vorrangig vom Stadium des Karzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und Erstbehandlung ab.

Das Mamnakarzinom metastasiert erfahrungsgemäß sehr früh in die axillären Lymphknoten und das bedingt eine relativ schlechte Prognose (FISHER et al., 1977).

Beträgt die 5- und 10-Jahresüberlebensrate bei nodal negativen Patientinnen noch 78,1 bzw. 64,9 %, so sinkt sie bei 1 bis 3 positiven Lymphknoten auf 62,2 bzw. 37,5 % und bei Befall von mehr als 3 Lymphknoten auf 32 bzw. 13,4 % (BETZLER und HERFARTH, 1982).

Heilungsaussichten bestehen nach eingetretener Generalisierung nicht, wohl aber zahlreiche Möglichkeiten, Tumor und Symptome palliativ zu beeinflussen.

Nach wie vor rezidivieren innerhalb von zehn Jahren etwa 60 bis 70 Prozent aller Patientinnen, die in kurativer Absicht initial operativ behandelt worden sind.

In nüchternen Zahlen ausgedrückt lauten die Ergebnisse der Systemtherapie:

- meßbare Tumorrückbildungen (Remissionen) 50 bis 60 %;
- vollständige Remissionen, die auch mit einer mehrjährigen Lebensverlängerung einhergehen, in 10 bis 20 % aller Fälle (NAGEL und WANDER, 1981);
- ansonsten Remissionsdauer zwischen 8 und 12 Monaten, bei mittleren Überlebenszeiten der erfolgreich therapierten Frauen zwischen 14 und 22 Monaten gegenüber 5 bis 6 Monaten bei Therapieversagen (CARBONE et al., 1977).

Die verschiedene Wachstumsgeschwindigkeit der Krebse geht aus der Tatsache hervor, daß Frauen mit unbehandelten Mammakarzinom vom Zeitpunkt der Diagnose an in 15 bis 20 % der Fälle durchschnittlich nach 5 Jahren noch leben, in wenigen als 5 % sogar noch nach 15 Jahren (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982; KERN, 1977).

Generell beträgt die 5-Jahresüberlebenszeit ca. 60 %, die 10 Jahreslebenszeit 35 bis 40 % (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982).

Mit zunehmender Frühdiagnostik ist mit einer Besserung der Ergebnisse zu rechnen.

Meist stirbt eine Mammakarzinompatientin an ihren Metastasen, und nur im Ausnahmefall an ihrem Primärtumor.

Neuere Fortschritte in der Therapie verlängern zwar die Überlebenszeit, haben aber die Mortalitätsrate noch nicht verändern können, wie epidemiologische Untersuchungen an Bevölkerungsgruppen bekannter Größe und Zusammensetzung bestätigen.

4. R i s i k o f a k t o r e n

Aus epidemiologischer Sicht ist ein Risikofaktor zu definieren als ein umweltbedingter oder endogener Faktor, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit erhöht. Diese Tatsache äußert sich in der Vermehrung an Neuerkrankungen, insbesondere durch die Erfassung früher Krankheitsstadien mit günstiger Prognose, wodurch allerdings eine für die Beurteilung der Häufigkeitsmerkmale wichtige Selektion unter allen Erkrankten getroffen wird (BÄSSLER, 1978).

Wenn auch jede 13. Frau oder rund 8 % der weiblichen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens am Brustkrebs erkranken, handelt es sich hier keineswegs um eine Krankheit, die sich rein nach dem Zufallgesetz auf die Gesamtbevölkerung verteilt. Es ist vielmehr so, daß bei manchen Frauen ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs besteht (LEIS, 1982).

Darüber hinaus scheint es so, daß das Entstehen eines Brustkrebses weniger durch einen einzelnen Faktor, sondern eher durch eine bestimmte Konstellation verschiedener Faktoren begünstigt wird; dazu gehören:

- a) geographische Pathologie und Rassenzugehörigkeit,
- b) sozio-ökonomischer Status,
- c) Geschlecht,
- d) Alterabhängigkeit,
- e) Familienstand,
- f) ungünstiges Hormonmilieu,
- g) frühere gutartige Erkrankungen der Brust,
- h) frühere Krebserkrankungen oder gynäkologische Operationen,
- i) familiäre Anamnese,
- j) immunologische Abwehrbereitschaft.

a) Geographische Pathologie und Rassenzugehörigkeit

Die unterschiedliche Häufigkeit des Brustkrebses in verschiedenen Teilen der Erde (Abb.8.) gibt sinnfälliger zum Ausdruck, welche Bedeutung die geographische Pathologie und Epidemiologie für die Erkrankung an Mammakarzinom gewonnen hat.

Mammakarzinom (Frauen von 35-64 Jahren)



Abb. 8. Schematische Darstellung der Frequenz des Mammakarzinoms in Ländern der Erde (Nach CLINICAL ONCOLOGY der UICC, 1973)

BÄSSLER (1978) weist darauf hin, daß die niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei den Japanerinnen und die höchsten bei den jüdischen Frauen vorkommen.

In Europa inkliniert der Nordwestteil, d.h. um die Nordsee situierten Länder, viel mehr zu Mammakarzinomen als die südlichen und südöstlichen Staaten. Die Erkrankung kommt dagegen in südostasiatischen Staaten, namentlich in Japan, aber auch in Afrika sowie Mittel- und Südamerika, wesentlich seltener vor.

Diese gruppenbezogenen Aussagen behalten solange Gültigkeit, solange das Individuum den endogenen und exogenen Einflüssen seines ihm angestammten Lebensraumes unterliegt. Am überzeugendsten ist vielleicht der Anstieg an Brustkrebserkrankungen bei den Bevölkerungsgruppen, die von einem Land mit niedrigen Brustkrebsvorkommen, wie z. B. Japan, in ein Land mit hohen Erkrankungsraten, wie etwa die USA, auswandern (LEVIN und THOMAS, 1977; ADELSTEIN et al., 1979).

Die Tatsache, daß innerhalb der USA die Brustkrebsrate bei weißen Frauen doppelt so hoch ist wie bei Negerinnen (79 gegen 47 Neuerkrankungen pro Jahr/100 000 der Bevölkerung (CUTLER, 1977)), hat die Epidemiologen seit langem schon an unterschiedliche rassische Dispositionen beim Zustandekommen des Brustkrebses denken lassen. Dem widersprechen allerdings die Migrationsstudien von HAENSZEL u KURIHARA (1968), die gezeigt haben, daß bei nach Hawaii bzw. Kalifornien ausgewanderten Japanerinnen die Brustkrebsmortalität um durchschnittlich 30 bis 40 % anstieg. Ihre bereits in Hawaii oder den USA geborenen Töchter zeigen einen weiteren Anstieg der Sterberate um nochmals 30 bis 40 %. In den folgenden Generationen gleicht sich das Brustkrebssterberisiko demjenigen der originären USA Bevölkerung an. Rassische Momente können nach Ansicht der amerikanischen Autoren nicht von wesentlicher Bedeutung sein.

Nach LEIS (1982) sinkt gegenwärtig das im Vergleich zu Schwarzen auf das 3-fache erhöhte Risiko für Weiße, worüber berichtet wurde, rasch ab.

Für Kaukasierinnen besteht, verglichen mit der orientalischen Gesamtbevölkerung, ein 5-faches Risiko, welches sich jedoch selbst ohne das Eingehen von Mischen bei deren Einwanderung in das Festland der Vereinigten Staaten drastisch verringert (LEIS, 1982).

Ein um das 1,5-fache erhöhtes Brustkrebsrisiko ist für die weibliche Bevölkerung in kalten Zonen der westlichen Hemisphäre errechnet worden.

b) Sozio-ökonomischer Status

LEVIN et al. (1960) fanden anlässlich statistischer Untersuchungen über maligne Neubildungen in USA, daß Mammakarzinome häufiger bei der Stadtbevölkerung auftreten als bei Menschen, die auf dem Lande leben.

Brustkrebs tritt vermehrt in den sozial höherstehenden Schichten auf.

Aus den englischen Sterblichkeitsstatistiken wurde erstmalig geschlossen, daß Brustkrebs eine soziale Abstufung zuungunsten der Gutsituierten aufweist (CLEMMENSEN, 1978). Als wesentliche Ursache der höheren Karzinomrate der besser gestellten Gesellschaftsschichten werden folgende Faktoren angegeben:

- spätere Heirat,
- geringe Kinderzahl,
- geringe oder zumeist fehlende Stillgewohnheit (BÄSSLER, 1978 und CLEMMENSEN, 1978).

Ebenfalls BLOT et al. (1977) fanden in USA sowohl ein geographisches Gefälle von Nordosten nach Süden als auch deutliche Korrelationen mit der Einkommenshöhe und dem Urbanisierungsgrad.

Die Tatsache, daß Frauen in der Postmenopause häufig übergewichtig sind und nicht selten einen Hochdruck bzw. eine verminderte Glukosetoleranz haben, hat eine Reihe von Untersuchungen über den Einfluß diätetischer Faktoren beim Mammakarzinom angeregt. In der Tat läßt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Brustkrebhäufigkeit und durchschnittlichem Fettgehalt in der Nahrung erkennen (Abb.9. nach CARROL et al. 1968 und WYNDER et al. 1978).

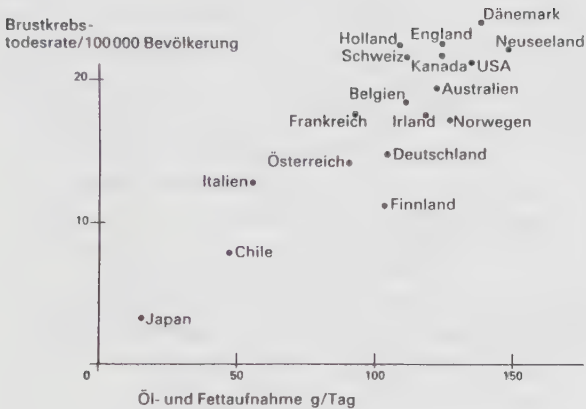


Abb. 9. Beziehung zwischen Öl- und Fettverzehr und Brustkrebs (nach CARROL et al. 1968 und WYNDER et al. 1978)

Ein verdoppeltes Brustkrebsrisiko ist für übergewichtige Frauen festgestellt worden, das dreifache Risiko für übergewichtige Frauen mit breitem Körperbau sowie für diejenigen, die übergewichtig sind und unter Diabetes und Bluthochdruck leiden. Ein dreifaches Risiko besteht auch für Frauen mit einer hohen Fettzufuhr in der täglichen Nahrung. Diese Beziehungen lassen sich aus der Koinzidenz von hohem Fettverbrauch in der Bevölkerung verschiedener Länder, Adipositas und sozialer Klasse ableiten. Frauen niederer sozialer Schichten sind 3 bis 4 mal mehr übergewichtig als andere und neigen häufiger zur Entwicklung eines Mammakarzinoms (BÄSSLER, 1978).

WYNDER (1969) vermutet in diesen Fällen eine größere Sensibilität gegenüber Östrogen^{rezeptoren}.

Angesehene Wissenschaftler und viele umwelt- und psychosozialorientierte Laien halten es für gesichert und belegen dies durch Beispiele aus der epidemiologischen Forschung, daß Krebs in über 90 Prozent durch äußere Noxen wie psychosozialen Distress, persönliche Lebensführung (Rauchen, Ernährung) und Umweltfaktoren (Luft- und Wasserverschmutzung, berufliche Schadstoffexposition) verursacht wird (WINKLER, 1984).

Eine Syntropie von Mammakarzinom mit Hypertension und Adipositas erscheint deshalb naheliegend, weil die Menopause häufig durch eine Neigung zur Adipositas gekennzeichnet ist (BÄSSLER, 1978).

c). Geschlecht

Offenbar spielen endogene Faktoren eine wesentliche Rolle, was sich schon aus der Tatsache ergibt, daß Männer sehr selten an einem Mammakarzinom erkranken.

Über 99 % der Mammakarzinome treten bei Frauen auf (LEIS, 1982).

Bei den Männern liegt das Mammakarzinom zwischen 0,38 bis 1,5 % zu allen Krebserkrankungen (AJAYI et al., 1982).

Beim männlichen Brustkrebs spielen hauptsächlich Ernährungsfehler, sowie Vererbung eine wichtige Rolle.

BRUSTKREBS BEIM MANN

Interessant scheint es hier noch zu sein, die Lateralität des Brustkrebses bei Männern zu beobachten. Es wurde eine asymmetrische Verteilung festgestellt. AJAYI et al. (1982) fügte hinzu, daß die linke Brust 11-mal öfter betroffen war als die rechte. Das genaue Links/Rechts-Verhältnis unterliegt gewissen Schwankungen, die wahrscheinlich auf einen Mangel an Informationen von einer größeren Anzahl von Patienten beruhen.

Für die Ätiologie des Brustkrebses scheint es wichtig zu sein, daß zwischen Brustkrebs beim Mann und dem Klinefelter-Syndrom eine Beziehung nachgewiesen wurde (SCHEIKE, 1975).

d) Altersabhängigkeit

Die Angaben über das Auftreten des Brustdrüsenkrebses in verschiedenen Lebensaltern, und der daraus sich ergebenden Konsequenzen sind eng verbunden.

Bei Kindern und Jugendlichen gelten Mammakarzinome als Rarität. Nähere Angaben über dieselben befinden sich in der Morbidität.

Darstellungen der Altersverteilung des Mammakarzinoms beginnen mit einem steilen Kurvenanstieg vom 20. bis zum 40. Lebensjahr, und kulminieren zwischen dem:

- 45. bis 59. Lebensjahr nach SEIDMAN (1969) und
- 45. bis 54. Lebensjahr nach CLEMMENSEN (1978).

Dabei ist bemerkenswert, daß die Häufigkeitskurve während der Menopause eine plateauförmige Stufe zeigt, die auf besondere hormonale Einflüsse im Beginn der Menopause zurückgeführt wird (MAASS und SACHS, 1972).

Nach LEIS (1982) treten 85 % aller Brustkrebserkrankungen nach Überschreiten der Altersgrenze von 45 Jahren, 67 % nach dem Erreichen des 50. Lebensjahres, auf.

Bevorzugt sind Frauen zur Zeit der Menopause und später, wobei sich nach dem 80. Lebensjahr ein steiler Kurvenanstieg ausbildet.

Das Mammakarzinom bei Frauen in hohem Alter (von 75 Jahren und älter) ist weniger maligne als in jüngeren Jahren, und eine Mastektomie wird hier auch im allgemeinen gut toleriert. Das Karzinom der weiblichen Brustdrüse in höherem Alter hat eine signifikant bessere Prognose (BÄSSLER, 1978).

Die demographisch diskrepante Inzidenz der Erkrankung (in Japan und in den westlichen Ländern) hat sich als besonders signifikant für die in der Menopause stehenden Gruppen erwiesen.

Alterspezifische Inzidenzkurven des Mammakarzinoms in fünf Ländern zeigt Abbildung 10 nach DOLL et al. (1966).

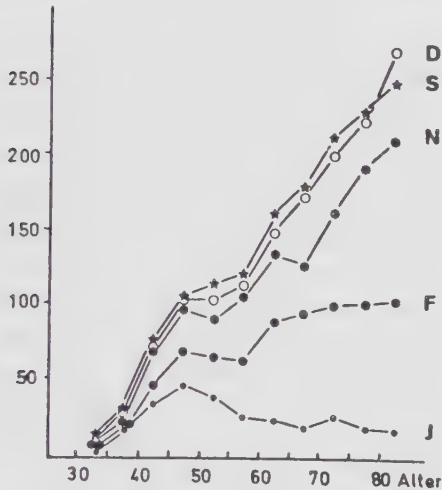


Abb.10: Alterspezifische Inzidenzkurven des Mammakarzinoms in fünf Ländern: Japan (J), Finnland (F), Norwegen (N), Dänemark (D) und Schweden (S) (Nach DOLL et al., 1966)

Da jede Frau, zumindest oberhalb der Altersgrenze von 35 Jahren, das Risiko trägt, bereits Brustkrebs zu haben oder noch an ihm zu erkranken (1 von 11) muß die gesamte weibliche Bevölkerung durch die Reihenuntersuchung erfaßt werden (STRAX, 1982).

Nach LILIENFELD (1963) und DE WAARD (1979) sind mindestens zwei Untergruppen des Mammakarzinoms bekannt, nämlich der prä- und der postmenopausale Brustkrebs. Diese Autoren stellten darüber hinaus fest, daß eine prämenopausale Brustkrebs-erkrankung mit den Östrogenen in Zusammenhang stehe, während an der Entstehung des postmenopausalen Brustkrebses die Hormone der Nebennierenrinde beteiligt seien.

Übergewicht, Bluthochdruck, verminderte Glukosetoleranz und latender Diabetes scheinen bevorzugt zum Typ der Mammakarzinomkranken in der Postmenopause zu gehören. Zwischen Fettverbrauch und Brustkrebsmortalität ergeben sich in zahlreichen Ländern enge Korrelationen (ZINSER, 1972).

Eine mit Brustkrebs belastete Familiengeschichte jedoch und damit in Zusammenhang stehende Faktoren sind die Kennzeichen der prämenopausalen Erkrankungsform. Der scheinbare Widerspruch löst sich also insofern auf, als Umweltfaktoren vorwiegend bei der postmenopausalen Erkrankungsform zum Tragen kommen und die sogenannten Wirtsfaktoren einschließlich der genetischen Faktoren sich dagegen bei der prämenopausalen Form des Brustkrebses auswirken (MANTON u. STALLARD, 1980 und ANDERSON, 1982).

Tabelle 2. Durchschnittsalter der Mammakarzinompatientinnen

Autor/Jahresbericht	Durchschnittsalter der Mammakarzinompatientinnen
SEARS et al. /1982	60 Jahre
PARL und WAGNER/1980	60,6 Jahre
BEAUFORT /1982	56 Jahre
PRECHTEL u. HALLBAUER / 1979	58 Jahre
ETZRODT et al. / 1983a	59 Jahre
HANSELMANN u. GENTON / 1983	59 Jahre
MOHLA et al. / 1982	54 Jahre

e). Familienstand

Ledige und kinderlose Frauen sind einem größeren Mammakarzinomrisiko ausgesetzt als verheiratete Frauen (MAASS, 1970). Dieser Sachverhalt wird dadurch unterstrichen, daß Nonnen vergleichsweise ein wesentlich höheres Risiko haben, vor allem nach der Menopause (FRAUMENI et al., 1968).

In zahlreichen Ländern ist von verschiedenen Autoren die Dominanz der ledigen Frauen oder verheirateten aber kinderlosen Frauen zum Erkrankungszeitpunkt unterstrichen worden (BÄSSLER, 1978).

Nach MC DIVITT et al., 1968 und LEIS (1982) neigen ledige Frauen um etwa 75 % mehr zu einem Mammakarzinom als verheiratete Frauen und SCHWAIGER und HERFARTH, (1968) berichten, daß diese Tumorleiden bei Spätverheirateten ebenso häufig ist wie bei ledigen Frauen.

Das Mammakarzinom nimmt in dem Maße ab wie die Kinderzahl der Frauen zunimmt.

CLEMMENSEN(1978) schloß anhand eigener Unterlagen eine Risikoänderung zum Zeitpunkt der Menopause auf.

Es ist jedoch weniger bekannt, daß - wie zuerst DEELMANN (1920) anhand der Sterblichkeitsstatistiken von Amsterdam feststellte - verheiratete Frauen unter 40 Jahren eine geringfügig, wenn auch nicht statistisch signifikant, höhere Brustkrebsrate aufweisen als unverheiratete Frauen. Dies Ergebnis wurde später von DORN (1943) anhand von Sterblichkeitsstatistiken aus Australien, von DUFFIELD und JACOBSON (1945) für New York City und von LOGAN (1953) für England bestätigt. Erkrankungsdaten von Dänemark bestätigen dieses Ergebnis ebenfalls (CLEMMENSEN, 1978).

Selbst aus der Interviewstudie von LOWE und MAC MAHON 1970 geht - allerdings für die Autoren unbemerkt (CLEMMENSEN, 1970) -

das gleiche Resultat für Frauen unter 40 Jahren mit nur einer Geburt hervor.

Bei Nullipara besteht ein dreifach erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Der protektive Effekt einer Schwangerschaft, der möglicherweise zum einen auf die verlängerte Produktion des hemmenden Östriol zurückzuführen ist, welcher die Rezeptoren besetzt, sowie zum anderen auf die des Progesteron als dem Antagonisten von Östrogen, scheint eher mit dem Alter bei der Erstgeburt in Zusammenhang zu stehen als mit der Anzahl der Geburten und der Laktation, und scheint sich zudem mehr auf die postmenopausale Form des Brustkrebses zu beziehen als auf den prämenopausalen Brustkrebs. Ein um das Vierfache verringertes Risiko besteht, wenn die erste Schwangerschaft vor Vollendung des 18. Lebensjahres eintritt. Ein, wenn auch nicht mehr so stark, so doch immer noch deutlich vermindertes Risiko gilt bis zum Alter von 28 Jahren für die erste Schwangerschaft. Danach ist bis etwa zum Alter von 30 Jahren für die erste Schwangerschaft wenig Einfluß auf das Krebsrisiko festzustellen. Ab 34 Jahren bei der ersten Gravidität erhöht sich das Risiko um das Vierfache und ist damit sogar höher als für Nullipara (LEIS, 1982).

Den Standpunkt von LEIS im Falle einer ersten Schwangerschaft vor Vollendung des 18. Lebensjahr vertreten auch SHAPIRO et al (1968) und WYNDER (1969), wobei COLE (1974) jedoch das dreifache verringerte Risiko angibt.

MAC MAHON et al., (1973) konstatierten ferner, daß eine Schwangerschaft, wenn sie eine schützende Wirkung haben soll, vor dem 30. Lebensjahr eintreten muß.

Gegenüber diesen bekannten Vorstellungen bezeichnet

Juret et al. (1974) daß das Mammakarzinom bei früher Geburt zwar seltener auftritt, aber auch signifikant früher als bei Frauen, die ihr erstes Kind später geboren haben.

Es wurde gefunden, daß Fehlgeburten keine Wirkung hatten. Andererseits erstreckte sich die Wirkung auf alle folgenden Lebensjahre, sogar über das 75. Lebensjahr hinaus (CLEMMENSEN, 1978).

Frauen mit wiederholten und langen Stillperioden erkrankten seltener an Brustkrebs als jene, die nicht oder nur kurz stillten.

Frauen mit frühzeitiger Menopause, mit zahlreichen Kindern oder langer Stillzeit weit weniger Menstruationszyklen durchlaufen und seltener an Karzinomen der Brustdrüse erkrankten als Ledige und Kinderlose (BÄSSLER, 1978). Die Laktation allein übt einen nur geringen Einfluß aus, der allerdings in Verbindung mit anderen Risikofaktoren an Bedeutung gewinnen kann.

Homogene Bevölkerungsgruppen mit ähnlichen Lebensformen d.h. langer Laktationsdauer (Japanerinnen, Eskimos) bei zahlreichen Kindern weisen auf eine niedrigere Rate an Mammakarzinom hin (KAMOI, 1960).

WYNDER (1969) ist der Ansicht, daß langzeitiges Stillen eine gewisse Verminderung des Brustkrebsrisikos bewirken kann. MAC MAHON et al. (1973) andererseits bezweifeln, daß ein solcher Effekt besteht.

Auch nach LILIENFELD (1963) deutet manches darauf hin, daß die Ovarialfunktion auf die Mammakarzinomentwicklung einen Einfluß hat. Ein wesentlicher Faktor, der diese Funktion unterdrückt, ist eine prolongierte Laktation.

Daher könnte das Stillen eine indirekte Einflußnahme auf das Mammakarzinom ausüben, und zwar derart, daß es die Funktion der Ovarien bremmt.

BÄSSLER (1978) hat hervorgehoben, daß nur 30 % seiner Mammapatientinnen ihre Kinder gestillt haben.

f) Ungünstiges Hormonmilieu

Das Mammakarzinom zählt zu den hormonabhängigen Tumoren. Für diese Abhängigkeit vom Endokrinium sprechen tiereexperimentelle Ergebnisse, klinische Erfahrungen mit der Hormontherapie sowie folgende epidemiologische Befunde. Das Auftreten von Mammakarzinomen ist bei Kleinkindern ganz ungewöhnlich, eine Zunahme ist während und nach der Pubertät festzustellen (HEIDENREICH, 1976). Neben steigender Häufigkeit tritt der Brustkrebs heute auch früher auf. Der seit Jahrzehnten anhaltende, ständige Rückgang des Menarchealters (Abb.11) steht mit diesem Phänomen in Beziehung (SEGALOFF, 1972).

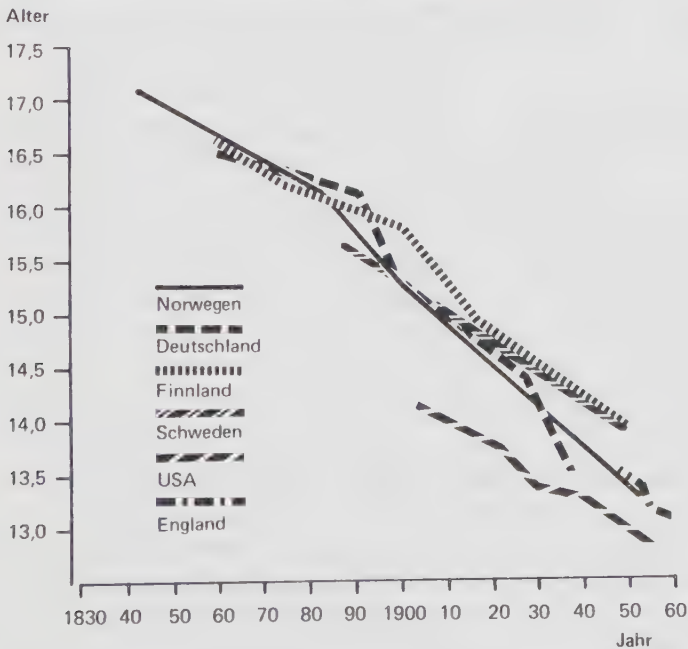


Abb.11: Menarchealter von 1830 bis 1960, angegeben als das Jahr, in welchem die Menarche erfolgte. Wenn 40-jährige Frauen im Jahre 1900 angaben, ihre Menarche sei mit 15 Jahren eingetreten, so ist das Jahr 1875 eingetragen. Damit stehen diese Angaben älterer Frauen auf einer Stufe mit modernen Probitdaten (Nach SEGALOFF, 1972)

Ein frühes Menarchealter scheint mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko gekoppelt zu sein. STASZEWSKI (1971) hat errechnet, daß polnische Frauen mit Menarchebeginn vor dem 16. Lebensjahr 1,8 mal häufiger an Brustkrebs erkranken als solche mit einer späteren Menarche (später als das 18. Lebensjahr).

Auch bei Vorliegen einer besonders langen Menstruationstätigkeit erhöht sich das Risiko für Brustkrebs. Frauen bei denen die Menarche vor Erreichen des 12. Lebensjahres eintrat oder deren Menstruationstätigkeit insgesamt 30 oder mehr Jahre betrug, haben ein 1,3-faches Risiko (LEIS, 1982).

Frauen mit einer späten natürlichen Menopause scheinen ebenfalls ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zu haben. TRICHOPOULOS et al. (1972) schätzen, daß Frauen mit Menopause nach dem 55. Lebensjahr gegenüber Frauen, deren Menopause schon vor dem 45. Lebensjahr eingetreten ist, ein etwa doppeltes Brustkrebsrisiko besitzen. Bei Frauen, bei denen die Menopause erst nach dem 50. Lebensjahr eintritt, ist das Risiko um das 1,5-fache erhöht. Diese Tatsachen sprechen dafür, daß eine langjährige ovarielle Aktivität eine gewisse ätiologische Relevanz besitzt.

In gleichem Sinne spricht auch der von LILIENFELD (1956) entdeckte Umstand, daß die künstliche Menopause durch eine Oophorektomie das Mammakrebsrisiko deutlich herabsetzt. Frauen, die vor dem 35. Lebensjahr oophorektomiert wurden, haben nach MAC MAHON et al. (1973) ein um rund 70 % erniedrigtes Erkrankungsrisiko. Nach LEIS (1982) ist dieses Risiko 3-fach niedriger und nach WERDER (1976) kommt es 3- bis 4-mal seltener vor. Das Risiko des Mammakarzinoms nimmt bei früher Menarche und später Menopause zu.

Protektiv wirkt die bis zum 40. Lebensjahr entretende Menopause oder künstliche Menopause (MAC MAHON, 1973).

Die steigende Brustkrebshäufigkeit bei jungen Frauen ist verwirrend, umso mehr als bisher niemand beweisen konnte, daß endogene oder exogene Östrogene als karzinogen für die Mamma anzusehen sind.

Ob durch exogene Östrogenzufuhr (die „Pille“) das Brustkrebsrisiko erhöht wird, ist eine noch offene Frage; die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind kontrovers (WAGNER, 1983). Aber nach SCHMIDT-MATTHIESEN (1982) wird das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, durch Ovulationshemmer nicht erhöht, die Prognose eher günstig beeinflußt.

Auch die Annahme, daß die heute weit verbreitete Östrogen-Langzeitapplikation im Klimakterium für die Entwicklung des Mammakarzinoms bedeutsam sei, konnte bisher nicht absolut sicher bewiesen werden. Obwohl es viele Hinweise darauf gibt, daß Östrogene bei der Epidemiologie des Brustkrebses eine Rolle spielen, ist es doch schwierig, Anhaltspunkte von statistischer Aussagekraft dafür zu finden, daß die vielseitige Verwendung von Östrogenen in der Kontrazeption und zur Behandlung postmenopausaler Symptome ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit sich bringt.

Es wird behauptet, daß das endokrine Milieu die Anfälligkeit der Brust gegenüber Karzinogenen einfach erhöhe. Es heißt entsprechend, daß es nach langen Perioden der Östrogenstimulation unter Ausbleiben der Antagonistenwirkung des Progesterons zur Entstehung von durch Karzinogenen ausgelöstem Brustkrebs kommen kann (LEIS, 1982).

LEMON (1970) behauptet, Östriol besitze die Rezeptoren und hätte infolgedessen eine hemmende oder blockierende Wirkung gegen potentiell karzinogen wirkendes Östradiol und Östron. Dies wäre eine Erklärung für die protektive

Wirkung einer frühen Schwangerschaft. Würde es gelingen, reines Östriol zu isolieren, könnte man es unter Umständen jungen Frauen geben, die so früh noch kein Kind haben wollen.

Nach COLE u. MAC MAHON (1969) gibt die Höhe des sog. „Östriolquotienten“ (d.h. das Verhältnis von Östriol zu Östron und Östradiol) bis zum 30. Lebensjahr einen Hinweis auf das spätere Brustkrebsrisiko.

Die Tatsache, daß in den Anamnesen des Karzinomkollektivs häufig Hinweise über Zykluslabilität bzw. monophasische Zyklen auftauchen, hat zu der Annahme geführt, daß das Fehlen eines zyklisch wiederkehrenden und ausreichenden Gestageneinflusses bedeutsam ist; vermutlich wird erst dadurch die Voraussetzung für den ungünstigen Effekt eines kontinuierlichen Östrogeneinflusses geschaffen.

Im großen und ganzen muß allerdings festgehalten werden, daß die Untersuchung von Östrogenmetaboliten im Urin und die Korrelation zum Auftreten bzw. Verlauf des Mammakarzinoms enttäuschende Befunde ergeben haben. Ob dies darauf zurückzuführen ist, daß nur 20 % des Gesamtöstrogene mit den klassischen Methoden erfaßt werden, ist noch offen. Über Veränderungen der Gestagensekretion und ihre Korrelation zum Brustkrebs liegen keine überzeugende Studien vor (v. WERDER, 1976).

Allerdings entstehen Mammakarzinome sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause, so daß die Östrogenproduktion allein keine wesentliche Rolle spielen kann.

GREENBLATT (1972) ist der Überzeugung, daß Mamma- und Uterus-Malignome nicht als Folge einer Östrogentherapie zu befürchten sind, sondern daß diese vielmehr eine Schutzwirkung ausübt. Jedenfalls ist eine Beziehung zwischen Östrogen und Krebs beim Menschen bisher noch nicht nachgewiesen.

g) Frühere gutartige Erkrankungen der Brust

Die Angaben der Literatur zu obigem Thema sind äußerst widerspruchsvoll. Demgegenüber darf es als erwiesen gelten, daß bei Mastopathien, speziell den proliferierenden Formen mit Atypien, das Erkrankungsrisiko erhöht ist, was bei den Vorsorgeuntersuchungen als „hormonal-abhängiges“ Karzinom gilt (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982).

Zwei komplexe Krankheitsbilder beschäftigen vorrangig den Mammologen, sei es mehr aus endokriner, gynäkologischer, chirurgischer oder morphologischer Sicht.

Das ist zum einen die Mastopathie und zum anderen das Karzinom.

Beide Erkrankungen haben verschiedene Altersgipfel, allerdings mit nicht zu übersehender Parallelität (Abb. 12.), woraus sich die Frage ableiten läßt, ob es eine Brückensymptomatik zwischen der primär gutartigen Mastopathie und dem bösartigen Karzinom gibt (PRECHTEL, 1982).

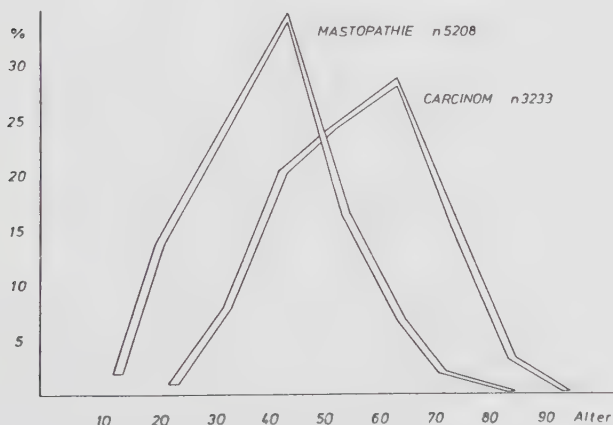


Abb.12. Altershäufung der Mastopathie und des Karzinoms
(Nach PRECHTEL, 1982)

Für Patientinnen, bei denen wegen einer gutartigen Erkrankung der Brust eine Biopsie entnommen wurde, erhöht sich das Risiko um das Dreifache, bei einer fibrozystischen Erkrankung etwa um das 2 1/2-fache (LEIS, 1982).

Dem entsprechen würden neuere Arbeiten, in denen erneut darauf hingewiesen wird, daß Patientinnen mit einem Fibroadenom kein erhöhtes Risiko tragen, an einem Mammakarzinom zu erkranken (HUTCHINSON et al., 1980).

Frauen mit einer chronischen zystischen Mastopathie sollen gegenüber Gesunden ein etwa 4-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko besitzen. Der Mechanismus dieser Assoziation ist unbekannt (WAGNER, 1983).

Nach KERN (1977) ist die Häufigkeit des Brustkarzinoms bei Frauen mit Mastopathie über 10-mal größer als bei vergleichbaren Altersklassen ohne Mastopathie.

Eine prognostische Einschätzung von zweifelhaften Gewebshyperplasien wird vor allem bei den verschiedenen Proliferationsgraden der Mastopathie erwartet. Aus der Sicht des Histopathologen ist die Mastopathie ein Sammelbegriff für eine Vielzahl proliferativer und regressiver Veränderungen an den epithelialen und mesenchymalen Bestandteilen des Drüsenparenchyms.

Nur in ca. 30 % der Brustdrüsenkrebse besteht eine Koinzidenz mit proliferierender Mastopathie, in mehr als 2/3 der Fälle entwickelt sich das Karzinom auf dem Boden einer unauffälligen Matrixstruktur. Die Kombination Karzinom/proliferierende Mastopathie ist im Untersuchungsmaterial von STEGNER (1982) knapp doppelt so häufig wie die Kombination Karzinom/einfache Mastopathie.

In zahlreichen Arbeiten werden die verschiedenen Grade der Mastopathie als morphologisch faßbares Risiko für ein Mammakarzinom aufgefaßt (DONELLY et al., 1975; HUTCHINSON, 1980). Von PRECHTEL und GEHM (1975) sind nach

dem Ausmaß der Proliferationstendenz und dem Auftreten von Atypien drei Grade der Mastopathie definiert worden, wobei mit steigendem Grad der Mastopathie ein steigendes Risiko, maligne zu entarten, aufgezeigt worden ist.

Bei sogenannten präkanzerösen Mastopathien, nämlich der duktafen und lobulären epithelialen Hyperplasie mit deutlicher Atypie, und bei der apokrinen Metaplasie mit deutlicher Atypie besteht ein 5-faches Risiko (LEIS, 1982).

PRECHTEL meint, aufgrund retrospektiver Untersuchungen und einer bisher 5-jährigen Beobachtungszeit, daß das Entartungsrisiko 2- bis 3-mal höher ist als bei einfacher bzw. proliferierender nicht atypischer Mastopathie (Mastopathie I. und II.Grades). Die Mastopathiehäufigkeit III.Grades beträgt etwa 5 % aller Mastopathien (HIRSCH, 1977). Nach PRECHTEL ist bei ausgedehntem Befall eine Entfernung des Drüsenkörpers anzuraten. Sorgfältige Kontrollbeobachtungen, insbesondere bei Hinzukommen anderer Risikofaktoren, sind auf jedem Fall erforderlich.

Die Mastopathie entsteht im 4. bis 5. Lebensjahrzehnt. Gefährdet sind vor allem die Patientinnen mit einer proliferativen Tendenz des Brustparenchyms.

Das Wesentliche der Mastopathie III Grades ist, daß die Beobachter einen nicht neoplastischen Prozeß zu Gesicht bekommen, der durch eine Vielzahl von Einzelbildern mit unterschiedlichem Rang gekennzeichnet ist. Dabei bleibt sehr wohl die Frage zu stellen, wo die Grenzziehung zwischen dem noch normalen und dem bereits abnormen Gewebefund beginnt? Die Schwierigkeit der richtigen Grenzpfahlfsetzung ergibt sich aus dem vom Alter abhängigen Wechselbild des Normalen, da die Mamma ein ausgesprochen endokrin ansprechbares Organ ist. Und das komplexe Mastopathiemuster ist schließlich wohl nichts anderes

als Ausdruck einer hormonalen Disbalance. Offen bleibt bei diesem Gedankengang, ob die eigentliche Ursache in einer Dysfunktion des übergeordneten hypophysär-ovariellen Steuerungssystems oder in einer ungleichen Ansprechbarkeit des Gewebes auf die Hormonanflutung mit wechselndem Biorhythmus zu suchen ist? Bei dem Befund der „Mastopathie“ bleibt immer die Sorge offen, ob sich ein maligner Prozeß dabei entwickelt?

Die Palpationsuntersuchung kann keine Klarheit bringen. Die Mammographie läßt eine weitgehende Aussage zu. Somit ergibt sich für die Patientinnen mit einem Karzinom eine mammographische richtige Aussage in 87,4 %, eine thermographisch richtige Erkennung in 78,9 % (VANDE - KERCKHOVE et al., 1979). Eine wirkliche Klärung kann dessen histologische Bearbeitung bringen.

Nach SCHMIDT-MATTHIEN und BASTERT (1982) liefert die Mammographie ca. 8 bis 10 % falsche negative Befunde. Wichtig ist, daß einige dieser Fälle durchaus klinisch suspekt sind.

Zwar zeigten die Mastopathien mit steigendem Grad der Atypie insgesamt eine höhere CEA-Gewebe positivität, jedoch läßt sich im Einzelfall nicht sagen, wie gefährdet dieses veränderte Gewebe ist, im weiteren Verlauf maligne zu entarten. Möglicherweise können gleichzeitig vorgenommene Serum-CEA-Bestimmungen einen weiteren Hinweis darauf geben, welche Patientinnen mit proliferierenden Mastopathien besonders gefährdet sind. Da, sollte diese Beobachtung stimmen, auf der einen Seite mit fließenden Übergängen zwischen Mastopathie III und Karzinom gerechnet werden muß, auf der anderen Seite in den von Forschern untersuchten Mammakarzinomen

eine CEA-Gewebepositivität von 89 % beobachtet wurde, war mit steigendem Grad der Mastopathie ein Anstieg der CEA-Gewebepositivität zu erwarten. In der Tat zeigen die Ergebnisse von WITTEKIND et al. (1982) deutlich eine solche Tendenz:

- die Mastopathie I zeigte eine CEA-Positivität von 59 %,
- die Mastopathie II von 70 % und
- Mastopathie III eine Positivität von 83 %.

Insgesamt gilt die Mastopathie als Dysplasie der Brustdrüse.

Die röntgenologische Weichteilaufnahme der Brust (Mammographie, Xeromammographie) gibt eine größere diagnostische Sicherheit.

Das eigentliche Problem für den Pathologen ist das duk-tuläre Karzinom; die Schwierigkeit liegt im richtigen Erkennen, in der Abgrenzung gegenüber der Mastopathie mit atypischer Epitheliosis. Die Diagnose „nicht-invasives Karzinom“ wird eine eher aggressive Therapie nach sich ziehen; die Diagnose „atypische Mastopathie (Mastopathie III)“ erlaubt abwartendes Verhalten (PRECHTEL und SCHMIDT, 1979).

h) Frühere Krebserkrankungen oder gynäkologische Operationen

Trotz der Behandlung des Brustkrebses einer Seite bleibt bei der Patientin die Disposition zum Brustkrebs bestehen, so daß mit dem Auftreten einer Krebserkrankung in der zweiten Brust wesentlich häufiger zu rechnen ist (bis zu 16 %) als es im normalen Vergleichsmaterial vorkommt (KERN, 1977 und ANDERSON, 1977).

Das Risiko eines Zweitkarzinoms in der kontralateralen Brustdrüse nach Ausheilung des Primärkarzinoms ist nach verschiedenen Autoren vom doppelten bis zum 20-fachen erhöht (Tabelle 3).

Tab.3: Anstieg des Risikos eines Zweitmammakarzinoms

Autor/Jahresbericht	Anstieg des Risikos
LEWISON und NEHO/1971	2-fach
PRIOR und WATERHOUSE/1978	3-fach
LEIS/1982	5-fach
BERNDT et al./1970	7-fach
RYAN et al./1958	8-fach
LINELL et al./1980	10 bis 20-fach

Insofern verwundert es auch nicht, daß bei dem doppel-paarigen Organ der Mamma bilaterale Karzinome in bis zu 13 % innerhalb einer 6-jährigen und in 16 % innerhalb einer 10-jährigen Verlaufszeit nach Entdeckung und Behandlung des Erstkarzinoms vorkommen (Otto, 1979).

Für eine Gruppe von Patientinnen ist das Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Brustkrebs noch höher, zu dieser Gruppe gehören Frauen:

- unter 50 Jahren mit einem im Frühstadium erkannten

Brustkrebs (Stadium 0 und I) mit nichtinvasivem Wachstum bzw. invasivem Wachstum von prognostisch günstigem Typ,

- in deren engerer Verwandtschaft Fälle von Brustkrebs aufgetreten sind, besonders in der Prämenopause und in bilateralen Form,
- mit multizentrischen Karzinomen in der ersten Brust sowie
- bei denen bei einer willkürlich entnommenen Biopsie von der anderen Brust präkanzeröse Mastopathien entdeckt wurden.

Ein erhöhtes Risiko besteht auch für die Patientinnen mit durch Röntgenaufnahme verifizierten dichten Parenchymstrukturen in der verbliebenen Brust und ebenso für Frauen mit abnormen Thermographien.

In Fällen, bei denen aufgrund einer gutartigen Erkrankung der Brust Biopsien entnommen wurden, bzw. wenn eine fibrozystische Erkrankung vorlag, ist der Arzt unbedingt zu einer gewissenhaften Nachsorge verpflichtet und muß die Patientinnen eingehend in der Durchführung einer monatlichen Selbstuntersuchung unterweisen. Darüber hinaus sollte von seiten des Gynäkologen mit den Patientinnen über die Möglichkeit einer prophylaktischen subcutanen Mastektomie gesprochen werden (LEIS, 1982).

Es ist in diesem Zusammenhang auch angebracht das Problem der doppelseitigen Karzinome zu berücksichtigen. Durch genaues Untersuchen der kontralateralen Brust findet man multiple Veränderungen von invasiven Karzinomen und in situ Karzinomen, sowie auch andere mehr oder weniger deutlich präkanzeröse Veränderungen in ungefähr derselben Frequenz wie in der ipsilateralen Brust. Dies veranlaßt AZZOPARDI (1979) zu der Aussage, daß Brustkarzinom in beinahe 100 % bilateral ist. Die Tatsache, daß das klinisch manifeste Karzinom nicht in allen Fällen bila-

teral erscheint, führt zu Überlegungen in wie weit das Mammakarzinom während sehr langen Zeitperioden latent sein kann oder aber auch spontane Regression zeigen kann.

Auch für Patienten, bei den Karzinome in anderen Organen aufgetreten waren, wie z.B.

- an den Ovarien,
- am Kolon,
- an den Speicheldrüsen oder
- am Gebärmutterkorpus,

besteht ein dreifach erhöhtes Brustkrebsrisiko (LEIS, 1982).

Für das Auftreten multipler Geschwülste wird eine besondere, häufig familiär gebundene Disposition verantwortlich gemacht.

SWERDLOW und HUMPREY(1964) haben eingehend gynäkologisch erkrankte Frauen untersucht und festgestellt, daß bei hysterektomierten und oophorektomierten Frauen in 10 Fällen ein Mammakarzinom gleichzeitig oder nach diesen Operationen diagnostiziert worden ist. Die Zeitspanne betrug 2 bis 16 Jahre.

Aus diesen Untersuchungsergebnissen konnten keine signifikanten Merkmale für eine Syntropie zwischen Mammakarzinom und operativ behandelten Erkrankungen von Uterus, Tuben und Ovarien abgeleitet werden.

1) Familiäre Anamnese

Bereits vor dem Zweiten Weltkrieg wiesen Untersuchungen verschiedener Autoren auf eine erbliche Anfälligkeit für Brustkrebs bei Frauen in bestimmten Familien hin. Es ist allgemein bekannt, daß BROCA und LUGOL 1866 sowie andere Autoren kasuistische Tabellen betroffener Familien, wie z.B. BROCA'S Familie veröffentlichten (CLEMMENSEN, 1978).

Dazu gehört die seit 50 Jahren ständig wiederholte Beobachtung, daß Krebserkrankungen in der Familienanamnese das Krebsrisiko einer Frau verdoppeln bzw. verdreifachen kann (POST, 1966; BÄSSLER, 1978; ANDERSON, 1982).

Das Vorkommen verschiedener erblicher Brustkrebsformen unterstützt die Hypothese, daß es sich bei familiär gehäuft auftretendem Brustkrebs um eine heterogene Erscheinung handelt. Ist die familiär gebundene Brustkrebsform heterogen, dann müßte es sich auch bei Brustkrebs im allgemeinen um eine heterogene Erkrankung und nicht um ein und dasselbe Krankheitsbild handeln, wie immer noch häufig angenommen wird. Die Auffassung von Brustkrebs als einem einheitlichen Krankheitsbild könnte als Erklärung dafür gesehen werden, daß kein einziger verursachender Faktor ohne Einschränkung mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht werden konnte. Es würde auch erklären, warum Brustkrebs weiterhin Gegenstand vieler Kontroversen ist.

Der Einfluß einer familiären Krebsdisposition auf das Erkrankungsalter an Mammakarzinom ist in einer groß angelegten Studie von PARADRIANOS et al. (1967) untersucht worden. Diese Autoren berichten, daß das Durchschnittsalter derjenigen Mammakarzinompatientinnen, in deren Familie (Großmutter, Mutter oder Tanten) bereits ein Mammakarzinom aufgetreten war, signifikant niedriger war als dasjenige aller interviewten Mammakarzinompatientinnen (durchschnittlich um 10 Jahre

früher). Nach ANDERSONS (1982) Untersuchungen waren solche Patientinnen im Schnitt 4 Jahre jünger als das normale Krankengut.

Ganz deutlich ergeben sich wiederum für die mütterlichen Linien hohe Risiken in bezug auf eine prämenopausale oder bilaterale Brustkrebserkrankung und sehr hohe Risiken (50 %) für prämenopausale und bilaterale Erkrankungen. Eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 50 % deutet stark auf eine altersabhängige Penetranz und ein dominantes Vererbungsmuster für die Brustkrebsanfälligkeit hin.

Für die schwesterlichen Linien ergibt sich ebenfalls eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 50 %. Auch bei diesem Wert besteht wieder ein Zusammenhang mit der prämenopausalen und bilateralen Erkrankungsform. Es ist zu beobachten, daß die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei postmenopausalem und bilateralem Brustkrebs in den schwesterlichen Linien nur geringfügig von der 7 %-igen Erkrankungswahrscheinlichkeit für die Normalbevölkerung abweicht. Das familiär gehäufte Auftreten von Brustkrebs ist also offensichtlich nicht immer auf das Vorhandensein von Erbfaktoren zurückzuführen (ANDERSON, 1982).

Der Grad des Risikos variiert je nach der Anzahl der erkrankten Verwandten und dem jeweiligen Verwandtschaftsgrad sowie danach, ob es sich bei ihnen um eine prä- oder postmenopausale Erkrankung gehandelt hat und ob das Karzinom einseitig oder beidseitig auftrat. Das Erkrankungsrisiko könnte sich auf das 1,5-fache oder noch weniger verringern, wenn entfernte Verwandte an postmenopausalem Brustkrebs nur einer Brust erkrankten, bzw. auf das 9-fache oder noch mehr ansteigen, wenn es sich um enge Verwandte, d.h. Mutter oder Schwester, und um die prämenopausale, bilaterale

Form des Brustkrebses handelte (ANDERSON, 1977).

Schließlich entstand in jüngerer Zeit die Vermutung einiger erblicher Krebsformen, bei denen die Erkrankungswahrscheinlichkeit von 7 % in der Normalbevölkerung auf bis zu 50 % ansteigen kann (LYNCH et al., 1977; ANDERSON, 1978).

Die Autoren LEVIN und MALARKEY (1982) berichten, daß bei Frauen mit einem Mammakarzinom in der Familienanamnese deutlich erhöhte 24-Stunden-Prolaktinwerte nachzuweisen sind, Im Vergleich zu Frauen mit unauffälliger Familienanamnese. Diese Studie zeigt einen gewissen Zusammenhang zwischen erhöhten Prolaktinwerten und dem Mammakarzinom. Die familiäre Belastung gibt sich somit als ein Risikofaktor von großer Bedeutung erkennen.

Eine Zusammenfassung von bereits veröffentlichten Brustkrebsfällen bei Zwillingen weist auf eine gemeinsame Übereinstimmung von 0,28 bei eineiigen und von 0,12 bei zweieiigen Zwillingen hin, was nach PETRAKIS eine signifikant erbliche Komponente bei der Anfälligkeit für diese Krankheit vermuten läßt (CLEMMENSEN, 1978).

j) Immunologische Abwehrbereitschaft

Es gibt mehr und mehr Hinweise darauf, daß immunologischen Mechanismen in der Epidemiologie des Brustkrebses eine wichtige Bedeutung zukommt. Im Augenblick läßt sich die Aussage machen, daß es bestimmte Patientengruppen gibt, die besonders gefährdet sind, an Brustkrebs zu erkranken, dazu gehören unter anderem Patienten:

- unter Chemotherapie,
- die stark ionisierender Strahlung ausgesetzt sind.

Ärzte müssen hier feststellen können, bei welchen Patienten ein Immundefekt vorliegt, um sodann Mittel und Wege zu finden, eine erneute Stärkung des Immunabwehrsystems zu bewirken. Es sollten also selbstverständlich, soweit wie möglich solche Mittel vermieden werden, von denen eine Wirkung bekannt ist, die die immunologische Abwehr verringert. So wird sich erst im Laufe der Zeit herausstellen, ob der Einsatz der adjuvanten Chemotherapie bei Brustkrebs einen Nutzen bringt und seinem theoretischen Anspruch gerecht wird, oder ob man den Patienten mit dieser Therapie in Wahrheit einen Bärendienst erweist, indem man ihre immunologische Abwehrbereitschaft nur weiter schwächt (LEIS, 1982).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die karzinogenen Wirkungen hoher Dosen ionisierender Strahlung erst nach 20 oder mehr Jahren sichtbar werden können, ist bei einer bestimmten Patientengruppe, die der Wirkung dieser Strahlung ausgesetzt ist, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko zu rechnen: dazu gehören Patientinnen:

1. mit sehr vielen Durchleuchtungen im Rahmen einer Tuberkulose-therapie,
2. bei denen eine übermäßig hohe Anzahl von Röntgen-aufnahmen der Brust durchgeführt worden ist, besonders, wenn dies vor Eintreten des 40. Lebens-

jahres geschah,

3. die wegen einer Mastitis, einer Gynäkomastie oder Blutung aus der Mamille eine Bestrahlung erhalten hatten und solche, die sich wegen Brustkrebs in einer primären Strahlentherapie befinden,
4. die wegen Akne oder Kelioden eine Bestrahlung der Brust-Haut erhalten hatten und
5. die der starken radioaktiven Strahlung nach den Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki ausgesetzt waren; hier ist es zu einer erhöhten Inzidenz von Brustkrebs fast ausschließlich bei jungen Frauen gekommen.

(LEIS, 1982).

Der Mediziner soll seine Patienten nicht nur über mögliche karzinogene Stoffe aufklären, sondern darüber hinaus Strahlen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken nur auf der Basis eingehender Überlegung und strenger Auswahl der Patienten einsetzen und dabei besonderes Augenmerk auf die Anwendung einer „Low-dose-Technik“ bei der Mammographie richten.

In der Kontrolle der Tumorentstehung wurde die entscheidende Rolle des thymusabhängigen Immunsystems mit seiner Surveillance in Frage gestellt (ALLISON, 1977).

Das Tumor-Wirt-Verhältnis bei Malignomkrankungen wird durch viele Faktoren beeinflusst, die mit den verschiedenen immunologischen Untersuchungsverfahren nur zu einem geringen Teil erfaßt werden können (SPIELMANN et al., 1982).

5. Morphologische Kriterien

Derzeit müssen wir uns eingestehen, daß im allgemeinen nur mit Bestimmung von Tumorgröße und regionalen, gemeint sind axilläre Lymphknotenmetastasen, eine hinreichend befriedigende Aussage zur Prognose und weiteren Therapieplanung gegeben wird. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, daß die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Diagnostikern und Therapeuten, zum Nutzen der Tumorträgerin, besser geworden ist.

Das TNM-System der Unio internationalis contra cancrum ist ein international anerkanntes und verwendetes Klassifikationschema maligner Erkrankungen. Für die Prognose des Mammakarzinoms und die weitere Therapieplanung ist zur Zeit das TNM-System die geeignete Methode, eine brauchbare Aussage zu geben, wobei der Schwerpunkt auf der postoperativen morphologischen Einteilung (pTNM) und nicht präoperativen klinischen Einteilung (cTNM) liegt. Weitere Untergliederungen des Mammakarzinoms nach verschiedenen mikroskopischen Gesichtspunkten, die in praxi realisierbar sind, haben zumindest derzeit nur zweitrangige Wertigkeit. Der morphologischen Diagnostik kommt jedoch weiterhin überragende Bedeutung bei der Sicherung der Diagnostik des Mammakarzinoms zu.

Der Pathologe ist damit ein wesentlicher Partner in der interdisziplinären Zusammenarbeit bei der Diagnose und Therapieplanung des Mammakarzinoms.

Die von dem Pathologen zuermittelnden prognostisch bedeutsamen Daten sind:

- a) Größe des Primärtumors,
- b) Lymphknotenmetastasen,
- c) Histologischer Tumortyp und Tumorigradung.

Ferner fällt dem Pathologen die Auswahl geeigneten Tumorgewebes für die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorgehalts im Tumor zu.

Ein klinisches präoperatives Staging ist sicher möglich nur für den Tumor selbst, fraglich für den Lymphknotenstatus und die Fernmetastasen. Die klinische Stadieneinteilung läßt jedoch nur bedingt prognostische Rückschlüsse zu, wie es beispielsweise für die Befundinterpretation in der Achselhöhle gezeigt worden ist (WALLACE und CHAMPION, 1972).

Völlige Übereinstimmung in der Literatur herrscht über die Priorität der Lymphknotenmetastasen als prognostischer Faktor.

Entscheidend für die Diagnose von Lymphknotenmetastasen ist die histologische und nicht die klinische Untersuchung, die bis 30 % falsch positive oder falsch negative Resultate ergibt (JAKESZ et al., 1981).

Nach HUHN (1966) ist allein der Tastbefund unzuverlässig. Bei „negativem“ Befund lassen sich histologisch bei über zwei Drittel Metastasen nachweisen.

Es empfiehlt sich deshalb, der klinischen Stadieneinteilung eine mikroskopisch-anatomisch gesicherte zur Seite zu stellen, da dadurch die prognostische Aussage verbessert wird.

a). Größe des Primärtumors

Der Arzt sollte immer auf Hut sein, er muß die Vorgeschichte seiner Patientin gut kennen und deren Angaben über Brustsymptome sowie Veränderungen nachgehen.

Eine einmalige Untersuchung bietet keine ausreichende Sicherheit, weswegen regelmäßige Untersuchungen erforderlich sind.

Sichere Methoden der Früherkennung des Mammakarzinoms gibt es nicht.

Auch wenn heute durch eine Qualitätsverbesserung mammographischer Techniken bessere Resultate erzielt werden, muß die klinische Untersuchung weiterhin als unverzichtbare Grundlage der Mammadiagnostik gelten.

Auf die Palpation kann nicht verzichtet werden, wenn kürzlich mammographiert worden ist, denn die Mammographie liefert ca. 8-10 % falsche negative Befunde.

Das Karzinom der weiblichen Brust kann sich verhältnismäßig lange der Palpation entziehen. Vier von fünf Krebspatientinnen tasten den Tumor selbst.

Nach STRAX (1982) wird der Brustkrebs in über 90 % der Fälle zuerst von der Frau selbst entdeckt.

Auch kleine Karzinome werden vorwiegend von den Frauen selbst erkannt (EGGER et al., 1983).

HAAGENSEN et al. (1981) geben die minimale Größe eines erstastbaren Tumors mit etwa 1 cm Durchmesser an. Diese Größe kann in Abhängigkeit von individuellem Brustvolumen, Tumorlokalisation und Dichteunterschied zwischen Tumor und umliegenden Gewebe schwanken. Daraus ist ersichtlich, welche Verbesserungsmöglichkeiten sich durch regelmäßige Inspektion und Palpation bieten. Bisher liegen nur wenige Untersuchungsberichte über die Effektivität einer regelmäßigen ärztlichen Brustuntersuchung mit monatlichen Selbstuntersuchungen vor.

Die Suche nach neuen, in der Praxis anwendbaren Methoden zur Erkennung von Frühstadien des Mammakarzinoms und deren Vorstadien hat solange Berechtigung, bis es gelungen ist, das Verhältnis der Häufigkeit von Vor- und Frühstadien zu bereits fortgeschrittenen Karzinomen eindeutig zu Gunsten der Frühformen zu verschieben.

Über sog. „Frühfälle“ des Mammakarzinoms liegt umfangreiche Literatur vor. KINDERMANN (1977) faßt unter diesem Oberbegriff folgende morphologische Befunde zusammen:

- das nicht-infiltrierende Karzinom mit den Erscheinungsbildern des lobulären und der duktales Carcinoma in situ,
- sowie infiltrierende Karzinome bis zu einem Durchmesser von 0,5 cm.

Für letztere seien bisher keine Lymphknotenmetastasen und keine multizentrische, multifokale Ausbreitung in der erkrankten Brust beobachtet worden.

Die genannten Daten besagen, daß die Grenze sicher heilbarer Karzinome enger gezogen ist als bisher angenommen wurde. Denn positive axilläre Lymphknoten ergaben bei dieser Tumorgrößenordnung eine eindeutige Prognoseverschlechterung. Der Nachweis von Tumoren vor der Entwicklung von Metastasen ist Aufgabe der „Versorgeunternehmen“ an der Mamma.

Nach HIRSCH (1977) beträgt die Häufigkeit der Frühfälle etwa 2 % im Biopsiegut des Pathologischen Institutes der Universität München.

Eine Möglichkeit, die offenbleibt ist die Risikofälle im Stadium I aufgrund histo-pathologischer und immunologischer Kriterien zu selektionieren und zu behandeln. Das wird nach BRUNNERS (1979) Meinung in naher Zukunft möglich sein.

Die Frequenz der klinisch okkulten Karzinome betrug in der Gruppe unter 50 Jahren 1,6 %, während bei den über

50-jährigen 3,9 % okkulte Karzinome festgestellt wurden. Man kann an diesen Zahlen erkennen, daß ein Studienergebnis in starkem Maße vom Altersaufbau der Patientinnen abhängt (BENDER und BECK, 1983).

FRISCHBIER (1977) fand bei 62 während des ersten Screenings nachgewiesenen klinisch okkulten Karzinomen bei 9,7 % eine mammographische Tumorgröße von weniger als 1 cm; bei 59,7 % betrug die Größe 1-2 cm. Bei 8 (13%) Patientinnen wurden axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

STRAX (1978) gibt pauschal einen Prozentsatz von 79 % tumorfreier axillärer Lymphknoten bei nur mammographisch erkennbaren Karzinomen an. Eine Verwertung dieser Angabe ist schwierig, da Informationen zur Lokalisation des Primärtumors nicht vorliegen und negative axilläre Lymphknoten bei medial gelegenen Befunden gegenüber lateralen eine geringere Aussagekraft besitzen. Diesen Untersuchungen zufolge können röntgenologisch entdeckte, klinisch okkulte Karzinome nicht mit einem Frühfall gleichgesetzt und entsprechend behandelt werden. Die meisten Studien stützen sich auf nachgewiesene Tumorgrößen und den Status axillärer Lymphknoten.

Die grundsätzliche Korrelation von Größe des Primärtumors und Metastasierungsfrequenz steht außer Zweifel, ungeachtet einzelner Fälle, die trotz erheblicher lokaler Expansion über lange Zeit konsolidiert und metastasenfrei bleiben (JUNG, 1979; KAUFMANN und KLINGA, 1982; SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT 1982 ; STEGNER, 1982) Die kritische Größe für die lymphogene Metastasierung liegt anscheinend bei Tumoren von 5 mm Durchmesser (STEGNER, 1982).

Nach ETZRODT et al. (1983a) spielt die Tumorgröße für den Befall der axillären Lymphknoten eine vergleichsweise geringe Rolle. Dem widersprechen die Ergebnisse von ROSEN et al. (1975); FISHER et al. (1976);

RICH et al. (1978) und JAKESZ et al. (1981), welche keine Korrelation zwischen Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen und der Tumorgröße zeigten.

Die Korrelation von Tumorgröße zu Lymphknotenmetastasen im Schrifttum gibt die Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4. Korrelation von Tumorgröße zu Lymphknotenmetastasen

Autor, Jahresbericht	Tumorgröße	Lymphknotenmetastasen(%)
BEDWANI, 1981	0,1-0,5 cm	23 %
CITOLER und ZIPPEL, 1974	bis 1 cm	32,1 %
ZIPPEL et al., 1980	0,5-1 cm	23,7 %
FEIG, 1982	0,5-1 cm	15 %
SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982	0,5-1 cm	5-30 %
HUHN, 1966	1-2 cm	30 %
CITOLER und ZIPPEL, 1974	1-2 cm	44,6 %
KERN, 1977	1-2 cm	55 %
FEIG, 1982	1-2 cm	20 %
BÄSSLER, 1983	0,1-2 cm	28 %
DONEGAN und SPRATT, 1979	bis 2 cm	45 %
NEMOTO et al., 1980	bis 2 cm	28 %
BETZLER und HERFARTH, 1982	bis 2 cm	45 %
SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982	bis 2 cm	35 %
CITOLER und ZIPPEL, 1974	über 3 cm	71,6 %
BÄSSLER, 1983	2-4 cm	42,5 %
HUTTER, 1971	über 4 cm	75 %
NEMOTO et al., 1980	über 5 cm	65 %
KERN, 1977	6 cm	85 %
SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982	6 cm	75 %

Die Tumorgröße von 2 bis 3 cm findet sich am häufigsten. Die Zahl der im Stadium T₁ entdeckten Karzinome nimmt aber ständig zu (etwa 35 % nach SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982). Das Mammakarzinom neigt in der Phase zwischen 5 mm und 2 cm Durchmesser am schnellsten zur Streuung. Die Tumoren, die bis zu Größen von 3 bis 6 cm weiterwachsen,

erhöhen regional nur noch wenig die Metastasierung. Die prognostische Bedeutung der Tumorgröße untersuchten unter anderen FISHER et al. (1969). Gemessen an der Rezidivrate zeigt sich eine deutlich schlechtere Prognose von Patientinnen mit Tumoren über 4 cm Durchmesser im gleichen Lymphknotenstadium.

Nach PRECHTEL et al. (1983) war im eigenen, ausgesprochen heterogenen Einzugsgebiet beispielsweise in den Jahren 1978 bis 1980 bei 464 Karzinomfällen nur in 5 % ein Stadium 0 (pTIS) und in 29 % ein Stadium I (davon 25 % Tumorgröße bis 9 mm und 75 % Tumorgröße 10 bis 19 mm) zu beobachten.

Nach FISHER (1969) betrug die Tumorgröße bei 5 % bis 9 mm. Bei weiteren Patientinnen von PRECHTEL et al. (1983) hatte der Primärtumor bei der Erstdiagnose bereits eine Größe von mehr als 20 mm erreicht. Präinvasive Stadien fand ROSEN (1980) in 1 %.

Die 5-jährigen Überlebensrate ist in Tab.5 angegeben.

Tabelle 5. Darstellung der 5-jährigen Überlebensrate bei Mammakarzinompatientinnen

Autor, Jahresbericht	Tumorgröße	5-jährige Überlebensrate in %	
		ohne	mit
		Lymphknotenmetastasen	
BEDWANI, 1981	0,1 - 0,5 cm	75,2 %	51,1 %
BEDWANI, 1981	präinvasives Karzinom	74,3 %	
ZIPPEL et al., 1980	bis 1 cm	97,1 %	61,1 %
STRAX, 1982	bis 1 cm	85 %	53 %
PRECHTEL und HALLBAUER, 1979	3 cm	83 %	39 %
NEMOTO et al., 1980	bis 5 mm	82 %	
NEMOTO et al., 1980	über 5 cm	57 %	

b) Lymphknotenmetastasen

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, daß das Mammakarzinom sehr frühzeitig zur Metastasierung führen kann (ETZRODT et al., 1983b). Es metastasiert erfahrungsgemäß sehr früh in die axillären Lymphknoten. Darum ist die Exploration der Axilla nicht nur therapeutisch, sondern auch prognostisch von Bedeutung. Die Metastasierung entscheidet über den weiteren Krankheitsverlauf. Bis heute fehlen jedoch ausreichend sensible diagnostische Methoden zum Nachweis einer Tumordissemination. Es ist auch nicht möglich, das Patientenkollektiv zu selektionieren, das am ehesten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren würde. Sind 1 bis 3 axilläre Lymphknoten befallen, so kann man damit rechnen, daß etwa 35 % der Patientinnen durch eine lokale Behandlung (Ablatio und Axillaausräumung) als geheilt anzusehen sind (FISHER et al., 1975 und VALAGUSSA et al., 1978). Andererseits kommt es bei etwa 20 % der Patientinnen ohne nachweisbaren axillären Lymphknotenbefall zum Fortschreiten der Karzinomerkrankungen (ETZRODT et al., 1983b). Dieser Unterschied in der axillären Metastasierung kann nicht durch den geringen und nicht signifikanten Unterschied der Tumorgroße erklärt werden, andere Faktoren dürften dafür verantwortlich sein (ETZRODT et al., 1983a).

Eine Erhöhung der Heilungsrate beim Mammakarzinom ist bei realistischer Betrachtungsweise zur Zeit nur durch eine Verbesserung der Früherkennung, d.h. durch eine Erkennung von Karzinomen unter einer Größe von 1 cm Durchmesser erreichbar, da die Prognose meist eng mit der Primärtumorgroße in Zusammenhang steht. Dieser wiederum korreliert in der Regel mit der Zahl histologisch positiver Axillarylumphknoten und letztlich mit der Wahrscheinlichkeit einer zum Zeitpunkt der Primärtherapie noch okkulten Fernmetastasierung (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982).

Nach KAUFMANN und KLINGA (1982) nimmt mit Zunahme der Tumor-

größe ($T_1 - T_2$) auch die Rezidivhäufigkeit zu. Ebenso war ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$) zwischen Fällen mit 1 bis 3 und solchen mit über 4 befallener Lymphknoten vorhanden (2,5-mal häufiger Rezidive bei den letzteren). Dabei sind die Rezidivraten bei Patientinnen mit über 3 positiven axillären Lymphknoten am größten.

Bis jetzt gilt als wertvollster prognostischer Indikator weiterhin der axilläre Lymphknotenstatus, d.h. der histologisch nachgewiesene axilläre Lymphknotenbefall bedeutet eine schlechte Prognose (ADAIR et al., 1974; FISHER et al., 1977; SMITH et al., 1976; VALAGUSSA et al., 1978; JAKESZ et al., 1981; STEGNER, 1982; ETZRODT et al., 1983a).

Die Überlebensraten beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls sind in Tab.6 hervorgehoben.

Tabelle 6. Überlebensraten beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom histologisch nachgewiesenen axillären Lymphknotenbefall

Lymphknotenanzahl	Mittlere Überlebenszeit (%)		
	Nach FISHER et al., (1977)		Nach SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT (1982)
	5 Jahre	10 Jahre	10 Jahre
Alle Patientinnen	63,5 %	45,9 %	
Negative Lymphknoten	78,1 %	64,9 %	60-80 %
Positive Lymphknoten	46,5 %	24,9 %	
1-3 positive "	62,2 %	37,5 %	47 %
4 " "			33 %
Über 4 " "	32,0 %	13,4 %	
5 und mehr "			13 %

Aus den Daten der Tab.6 ergibt sich, daß die chirurgische Primärtherapie beim Mammakarzinom in den meisten Fällen lediglich eine lokale Tumorreduktion darstellt, woraus die Notwendigkeit deutlich wird, restliche Tumorzellen entweder durch individuelle, wie z.B. immunologische Mechanismen, oder durch systemische Therapiemaßnahmen zu zerstören.

Man muß sich darüber im klaren sein, daß bei einem Tumorstadium T₁ (Durchmesser bis 2 cm) bereits in 45 % der Fälle axilläre Metastasen vorliegen; bei einem axillären Lymphknotenbefall findet sich bei lateralem Tumorsitz in 25 % und bei medialem Tumorsitz in 50 % ein Befall der parasternalen Lymphknoten (DONEGAN u. SPRATT, 1979). Das Problem der Mammaria interna-Lymphknoten wird immer wieder diskutiert. Die Prognose verschlechtert sich graduell mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten (FISHER, 1977 und STEGNER, 1982).

Die Lebenserwartung der Patientin nimmt auch mit der räumlichen Ausdehnung der Lymphknotenmetastasen in der Axilla ab (JAKESZ et al., 1981).

Im Material von FISHER (1978) verdoppelt sich die Rezidivquote in der Gruppe mit 1 bis 3 metastatisch durchsetzten Lymphknoten, bei mehr als 4 Lymphknotenmetastasen ist sie 5-mal höher als bei negativem Lymphknotenbefund.

Die Quote der erfaßbaren Lymphknotenmetastasen wächst mit der Anzahl der untersuchten Noduli und der Zahl histologischen Schnitte (HUHN, 1966). Die nachträgliche systematische Aufarbeitung von bereits befundeten Lymphknoten in Stufenschnitten hat gezeigt, daß Metastasen in rund 25 % der Fälle bei der routinemäßigen Bearbeitung des Materials durch „orientierende Schnitte“ unentdeckt bleiben (FISHER, 1978). Die Zahl der entfernten Lymphknoten sollte in der Regel über 10 bis 12 liegen. Bei der Erfassung geringerer Zahlen ist dringend zu prüfen, ob die operative Ausräumung nicht ausgiebig genug erfolgte, oder ob bei der histopathologischen Aufarbeitung nicht mit der gebotenen Sorgfalt vorgegangen wurde. Beides würde zu Fehleinschätzungen des Falles führen und damit zu einer falschen individualisierten Therapie (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982). Der Nachweis von Mikrometastasen war in den Untersuchungen von FISHER (1978) sowie HUVOS et al. (1971) ohne überzeugenden Einfluß auf die Überlebensraten.

Widersprüchlich sind die Ansichten über die prognostische

Validität der Feinstruktur des lymphoretikulären Gewebes. Die sogenannte „Sinushistiozytose“ ist von zahlreichen Untersuchern als Indiz einer günstigen immunologischen Abwehrlage des Organismus gedeutet worden. Andere Untersucher konnten keine Beziehung zwischen Sinushistiozytose und Überlebensrate ermitteln. Nach TSAKAKLIDES et al. (1974) ist die T-Zell-Hyperplasie Indikator einer günstigen Prognose (STEGNER, 1982).

Von besonderer Bedeutung sind die Bestimmungen der Tumorgröße am frischen Schnitt (Durchmesser in Millimetern) ferner die Feststellung des Randverhaltens des Karzinoms, der evtl. Lymphbahneinbrüche und die Zahl der entfernten sowie der vom Karzinom befallenen Lymphknoten (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982).

An erster Stelle steht die Beschreibung von Tumorgröße und Kontur. Unscharfe periphere Begrenzung, starke Tumorzell dissemination, Lymphangiosis carcinomatosa und Gefäßeinbrüche sind ungünstige Kriterien (STEGNER, 1982).

Die Beurteilung am histologischen Schnitt zeigte bei 37 % aller Tumore eine scharfe Tumorbegrenzung (JAKESZ et al., 1981). Es zeigt sich, daß unscharf begrenzte Tumore wesentlich häufiger mit einer starken T-Zell-Reaktion verbunden sind.

Obwohl die Brustdrüse ein der klinischen und röntgenologischen Untersuchung gut zugängliches Organ ist, treten zahlreiche Mammakarzinome klinisch primär durch Fernmetastasen beispielsweise in Form destruierender Knochenmetastasen, oder durch axilläre Lymphknotenmetastasen in Erscheinung. Bereits im Jahre 1907 berichtete HALSTED über drei Fälle, bei denen nach einer ausgedehnten axillären Metastasierung erst nach einem ein- bis zweieinhalbjährigen Intervall ein klinisch verdächtiger Befund in der Mamma aufgetreten war. HAAGENSEN dagegen sah im Zeitraum von 1916 bis 1966 nur 18 Fälle, bei denen axilläre Lymphknotenmetastasen eines Mamma-

karzinoms bestanden, ohne daß ein palpabler Mammatumor diagnostiziert werden konnte. In einem von diesen Fällen konnte trotz gründlicher histologischer Aufarbeitung der abgeladierten Mamma kein Karzinom gefunden werden.

In den letzten 20 Jahren sind im Schrifttum mehr als 100 Fälle von Lymphknotenmetastasen bei kleinen, klinisch noch okkulten Mammakarzinomen beschrieben worden. Trotz verbesserter Diagnostik und eingreifender therapeutischer Maßnahmen sind die klinischen Fakten bei derartigen Fällen so heterogen, daß nur schwer eine klare Behandlungsstrategie gefunden wird (THOMSEN et al., 1983).

Ähnliche Beobachtungen haben auch WESTBROOK und GALLAGER (1971) sowie ASHIKARI et al. (1976) und ROSEN (1980) gemacht. Sie beschrieben ebenfalls Fälle, bei denen in axillären Lymphknoten histologisch Metastasen eines Mammakarzinoms bei palpatorisch unauffälliger Brust gefunden wurden und bei denen histologisch in der Brust nur ein noninvasives Karzinom nachzuweisen war. Während man davon ausgehen könnte, daß bei der histologischen Aufarbeitung des Exzidates ein bereits invasiver Befund nicht erfaßt worden ist, geben WESTBROOK und GALLAGER (1971) als Erklärung an, daß eine Degeneration der Basalmembran die Voraussetzung für eine Metastasierung eines intraduktalen Karzinoms sein muß oder daß die Zellen sie penetrieren können.

In Einklang mit diesen Beobachtungen steht die von fast allen Autoren gemachte Erfahrung, daß derartige Patientinnen eher eine bessere Prognose haben als andere Kollektive mit dem gleichen axillären Metastasenstatus. Die günstige Prognose war nicht davon abhängig, ob der Primärtumor in der amputierten Brust gefunden wurde oder nicht.

In allen Fällen mit axillären Lymphknotenmetastasen ohne histologisch nachgewiesenem Karzinom in der Mamma kommen natürlich auch andere Organe als Sitz eines Primärtumors in Betracht.

Bei jeder Patientin sollte mit vergrößerten oder suspekten axillären Lymphknoten vor jeder weiteren diagnostischen Maßnahme die Mammographie als wichtigste Untersuchungsmethode erfolgen. Alle folgenden diagnostischen Maßnahmen wie Exzision des axillären Knotens und im Falle eines Nachweises von Metastasen einer malignen Geschwulst weitere klinische, endoskopische und röntgenologische Untersuchungen zum Ausschluß von malignen Primärerkrankungen sollten erst dann eingesetzt werden, wenn durch eine Mammographie, kombiniert mit einer Mammosonographie, und bei sezernierender Mamma auch durch Galaktographie ein suspekter Mammabefund ausgeschlossen worden ist.

Aus der Tab.7 ist zu entnehmen, daß unter den Mammarkarzinomen mit Befall der Mamille die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen überdurchschnittlich hoch ist.

Tabelle 7. Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen beim Befall der Mamille

Autor, Jahresbericht	Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen im Prozentsatz
CITOLER und ZIPPEL, 1974 und BÄSSLER, 1983	86 % mit Lymphangiosis carcinomatosa der Mamille
VOGT-HOERNER, 1960 und HUHN, 1966	96 % mit Lymphangiosis carcinomatosa der Mamille
CITOLER und ZIPPEL, 1974	47,6 % ohne Retraktion der Mamille
" " " "	66,9 % mit Retraktion der Mamille

Auch unter den Fällen ohne Retraktion der Mamille war der Anteil der Lymphknotenmetastasen niedriger als bei den Fällen mit Retraktion.

Klinisch werden vergrößerte axilläre Lymphknoten ohne Metastasen beim Mammakarzinom in etwa 35 % der Fälle diagnostiziert und zeigen Sinushistiozytose und follikuläre Hyperplasie als unspezifische Reaktion.

Korrelation zwischen Quadranten-Lokalisation des Primärtumors und Lymphknotenmetasen

In oberen äußeren Quadranten liegt ein stärker vaskularisierter Sektor vor, der wahrscheinlich in diesem Gebiet für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen disponiert.

Axilläre Lymphknotenmetastasen sind in einer hohen Frequenz bei Primärtumoren in allen 4 Quadranten und im Zentrum zu erwarten, wobei eindeutig die Karzinome in oberen äußeren Quadranten, gefolgt vom Drüsenzentrum und äußeren unteren Quadranten dominieren.

Unterteilt man die Brustdrüse nur in eine laterale und mediale Hälfte, sowie in ein zentrales Gebiet, so liegt die Metastasierung in den axillären Lymphknoten bei 47,7 % für laterale, 45,2 % für mediale und 67,6 % für das Zentrum. Auch Primärtumoren der parasternalen Regionen rufen in 25 bis 27 % axilläre Metastasen hervor (BÄSSLER, 1978).

Metastasen im Lymphonodi sternales finden sich bei 2 bis 8 % aller Karzinome, bei gleichzeitiger axillärer Metastasierung bei 20 bis 33 % und sind häufiger bei Karzinomen der inneren Quadranten (BÄSSLER, 1983).

c) Histologischer Tumortyp und Tumorgading

Die Schnellschnittdiagnostik zur einfachen Dignitätsbestimmung bedarf der Ergänzung durch eine differenzierte qualitative und quantitative Charakterisierung der Geschwulst unter dem Blickwinkel prognostisch verwendbarer Kriterien. Zahlreiche histologische und immunhistologische Parameter der Tumorstuktur und der immunologischen Abwehr des Wirtsorganismus sind auf ihre prognostische Validität untersucht worden (STEGNER, 1982).

Es empfiehlt sich, der klinischen Unterteilung eine histologisch gesicherte Klassifikation zur Seite zu stellen, da dadurch viel eher eine prognostische Aussage möglich ist. Die Tumordiagnose sollte sich auf die international bekannten Vorschläge stützen. Die prognostischen Kriterien werden von der genauen Bestimmung der Tumorausbreitung (Tumorstaging) und vom feingeweblichen Differenzgrad der Neubildung (Tumorgading) abgeleitet.

Als Einteilungsprinzip für das Mammakarzinom bietet sich das TNM-System an.

Nach BERNDT et al. (1973) ergibt sich auf der Basis des TNM-Systems eine stadienabhängige Prognose (Tab.8).

Tabelle 8. Stadieneinteilung nach dem TNM-System und Prognose

Stadium	Klassifikation	5 Jahres Überlebenszeit nach Therapiebeginn (%)
Stadium I	T ₁ NO und T ₂ NO	ca. 75 %
Stadium II	T _{1,2} N+ und T ₃ NO	ca. 51 %
Stadium III	T ₁ oder T ₂ oder T ₃ N++	ca. 26 %

Das zweite diagnostische Tumorkriterium bezieht sich auf die histologische Klassifikation. Auch diese Angaben sind von der WHO (1981) in Form eines Morphologieschlüssels standardisiert worden. Mit den ersten 4 Ziffern dieses Schlüssels wird der histologische Typ kodiert. Die 5-te Ziffer (hinter einem Querstrich) bezieht sich auf das biologische Verhalten des Tumors (THOMAS, 1984).

Das Tumorgrading bestimmt die Differenzierungshöhe einer Geschwulst ein. Für das Mammakarzinom bietet sich das histologische Grading nach BLOOM und RICHARDSON (1957) an wie in Tabelle 9 verzeichnet.

Tabelle 9. Malignitätsgrad und Malignitätskriterien des Mammakarzinoms (Nach BLOOM und RICHARDSON, 1957)

K r i t e r i e n	Punkte
1. Tubuläre Formationen	
a) gut und reichlich ausgebildet	1 Punkt
b) mäßig gut und reichlich ausgebildet	2 Punkte
c) kaum oder nicht ausgebildet	3 Punkte
2. Hyperchromasien und Mitosen (Tumorperipherie)	
a) gelegentlich	1 Punkt
b) 2 bis 3 in mehreren Gesichtsfeldern	2 Punkte
c) mehr als 3	3 Punkte
3. Polymorphie der Kerne (Größe, Gestalt, Anfärbbarkeit)	
a) nahezu gleichmäßig	1 Punkt
b) mäßige Variationen	2 Punkte
c) deutlicher Pleomorphismus	3 Punkte

3 bis 5 Punkte = Grad 1;

6 bis 7 Punkte = Grad 2 und

8 bis 9 Punkte = Grad 3.

Die Prognose eines Geschwulstleidens hängt von der Ausbreitung (Tumorstaging), häufiger auch vom histologischen Typ und vom Differenzierungsgrad der Neubildung (Tumorgrading) ab.

Für die Prognose maligner Brusttumoren ist die Früherkennung der wesentlichste Faktor. Aus diesem Wissen heraus hat man sich in den letzten Jahren intensiv bemüht, die Mammakarzinome möglichst in einem frühen Tumorstadium zu diagnostizieren. Hierbei wurden hauptsächlich die klinischen Untersuchung und die Mammographie kombiniert eingesetzt. Material zur zytologischen Untersuchung kann man einmal aus dem

Sekret mamillennaher Milchgänge gewinnen oder zum anderen durch Aspirationszytologie peripher oder zentral in der Mamma gelegener Strukturen, sofern diese Strukturen palpabel sind oder mammographisch zur Darstellung kommen. Es ist wichtig, Zellen des Milchgangsystemes zu gewinnen, da 99 % der Karzinome hier ihren Ausgang nehmen (JUNG und LIEDTKE, 1979). Die wesentliche Bereicherung war und bleibt weiterhin, daß unterschieden wird zwischen einem nichtinfiltrierenden und infiltrierenden Karzinom, weil damit ein entscheidender Unterschied in der zu erwartenden Prognose angesprochen wird. Nur weniger als 10 % aller Karzinome können bei Diagnostikstellung in die Gruppe der nicht-infiltrierenden oder minimal infiltrierenden Formen eingestuft werden (PRECHTEL, 1982). Diese nicht infiltrierende Karzinome müssen von der Mastopathie Grad III unterschieden werden, was heute sowohl in der Praxis als auch in der wissenschaftlichen Diskussion häufig nicht geschieht (HIRSCH, 1977). Man muß davon ausgehen, daß den nicht infiltrierenden duktafen bzw. duktuären Karzinomen ein invasives Karzinom nachfolgt; die Latenzzeit ist unbekannt. Bei äußerst zurückhaltender Kalkulation tritt in mindestens 50 % bei 20-jähriger Beobachtung ein invasives Karzinom auf. Das lobuläre Carcinoma in situ entartet weniger häufig (etwa 20%) (HIRSCH, 1977).

Mit Sicherheit existiert zwischen proliferierenden Veränderungen, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko behaftet sind und invasiven Karzinomen, deren Nachweis zehnmal häufiger erbracht wird, eine diagnostische Lücke. Wahrscheinlich durchläuft ein Großteil der Karzinome ein nicht invasives Vorstadium, wenn man an die proliferierenden Mastopathieformen denkt, die im histologischen Präparat in der Umgebung invasiver Karzinome beobachtet werden können. Man darf annehmen, daß Mastopathie Grad III und Carcinoma in situ wesentlich häufiger auftreten als sie gesehen und/oder diagnostiziert werden.

In der schematischen Darstellung (Abbildung 13) sind die ätiologischen Faktoren und die Realisationsfaktoren in ihrer Wirkung auf die Epithelzellen der Mamma und auf die Zellhyperplasie gegenübergestellt. In der linken Bildhälfte sind die wichtigsten initiierenden Faktoren zusammengefaßt und auf der rechten Seite die sogenannten Realisationsfaktoren, die für das Wirksamwerden der initiierenden Momente verantwortlich sind.

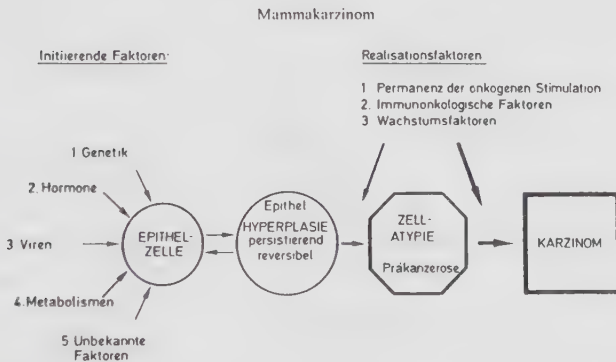


Abb.13: Schematische Darstellung ätiologischer und pathogenetischer Faktoren des Mammakarzinoms
(Nach BÄSSLER, 1978)

Von besonderer Aktualität ist das multizentrische Wachstum des Mammakarzinoms beim Abwägen einer gewebeschonenden und organerhaltenden operativen Therapie. Einerseits steht die schonende Operation als ausreichende Behandlung bei präinvasiven und mikroinvasiven Tumoren zur Debatte; andererseits ist zu berücksichtigen, daß in einem Drittel bis einer Hälfte bei klinisch okkulten, weil nicht palpablen Karzinomen, ein plurizentrisches Wachstum in den weiteren Quadranten nachweisbar wird (SCHWARTZ et al., 1980). Bei genauer histologischer Untersuchung findet man in Mammæ mit Karzinomen multiple Veränderungen des invasiv wachsen-

den Karzinoms und des Karzinoms in situ (WELLINGS et al., 1975). Man findet auch zahlreiche Veränderungen von mehr oder weniger präkanzeröser Natur wie Epitheliosis, lobuläre Atypie und strahlige Narben (LINELL et al., 1980). Als Fragezeichen bleibt der Zeitpunkt des Umschlages eines zunächst nicht-infiltrierenden in ein infiltrierendes Wachstum und im weiteren die simultane oder sukzessive Plurifokalität, also die Frage nach einem diskontinuierlichen Wachstum.

In den meisten Fällen hat das Mammakarzinom bereits ein Disseminationsstadium erreicht, wenn die Patientin zur Primärtherapie kommt. Daraus leitet sich ab, daß die lokaltherapeutische Maßnahme nur Teil eines Therapiekonzepts sein kann und daß das wesentliche Ziel der chirurgischen Therapie in der Reduktion der lokalen Tumormasse besteht (BETZLER und HERFARTH, 1982).

Das Mammakarzinom zeigt nach primärer operativer Therapie eine relativ frühzeitig einsetzende und lang andauernde Metastasierungstendenz. Selbst bei einer makroskopisch radikalen operativen Tumorexstirpation im Gesunden, muß mit einer bereits vorhandenen „Mikrometastasierung“ gerechnet werden. Lokale Rezidive des Mammakarzinoms treten zumeist 1-2 Jahre nach Operation des Primärtumors auf und sind in Narben, Haut und Thoraxwand lokalisiert; regionale Rezidive finden sich in Axilla und Parasternalregion. Es wurden 47 % der Rezidive im 1.postoperativen Jahr, 21 % im 2. und 17 % im 3.Jahr beobachtet, insgesamt also 68 % Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Mastektomie (BÄSSLER, 1983).

Dies bedeutet, daß das Mammakarzinom durch den mehr oder minder radikalen operativen Primäreingriff mit oder ohne Nachbestrahlung in der Mehrzahl der Fälle zwar lokal entfernt wird, die Generalisierung der Erkrankung aber zum Teil schon unbemerkt vor oder während der Operation eingetreten ist (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982).

Der wichtigste prognostische Faktor ist durch die natürliche Wachstumsdynamik der Tumoren vorgegeben (DICK, 1981).

"Schnell" wachsende Mammakarzinome sind maligner als

"langsam" wachsende Tumoren (HEUSER et al., 1979).

V.FOURNIER et al. (1977) unterstreichen die Bedeutung der Wachstumsgeschwindigkeit für die Häufigkeit axillärer Lymphknotenmetastasen, dabei zeigen kleine Tumoren wahrscheinlich geringere "doublings".

Jeder Abschnitt des Röhrensystems kann Ausgangspunkt einer Epitheliose mit und ohne Atypie und damit auch eines Karzinoms werden (Abb.14.).



Abb.14. Entstehung und Lokalisation der Mammakarzinome
(Nach BÄSSLER, 1983)

In der formalen Histogenese des Mammakarzinoms besteht heute kein Zweifel daran, daß die Mehrzahl dieser Tumoren, d.h. etwa 85 bis 90 % als duktales Karzinome dem Gang-epithel, und nur ein kleiner Teil von etwa 10 bis 15 % als lobuläre Karzinome dem Terrain der Drüsenläppchen entstammt (BÄSSLER, 1983).

Nach Vorschlägen der WHO (1981) werden die malignen epithelialen Tumoren der Mamma in 2 Gruppen zusammengefaßt:

1. Nicht-invasive Karzinome

- a) Intraduktale Karzinome
- b) Lobuläres Carcinoma in situ

2. Invasive Karzinome

- a) Invasive duktale Karzinome
- b) Invasive duktale Karzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente
- c) Invasive lobuläre Karzinome

Weitere hierzu gehörende speziellen Typen invasiver Karzinome werden im zweiten Teil definiert.

Das altbekannte Komedokarzinom stellt sich gewöhnlich als polymorpher großzelliger Typ und das lobuläre Karzinom als uniformer kleinzelliger Typ dar.

Nach BÄSSLER (1978) sind ca. 20 % den differenzierten und ca. 80 % den undifferenzierten Karzinomtypen zuzuordnen.

Unter den undifferenzierten Formen dominiert mit 31 % das solide und szirrhöse Karzinom, daneben folgen die sogenannten „Mischformen“, an 3. Stelle stehen die aus den großen Milchgängen hervorgehenden Karzinome.

In einer Darstellung der quantitativen Verhältnisse verschiedener Gruppen des Mammakarzinoms wurde folgende Verteilung hervorgehoben:

- Undifferenzierte invasive duktale Karzinome	ca 80 %
- Intraduktale Karzinome	ca 10-15 %
- Lobuläre Karzinome	ca 2 - 3 %
- Spez. Diff.-Formen	ca 3 - 5 %

Das nicht-invasive Karzinom hat eine ausgezeichnete Prognose, wenn es vollständig erfaßt wird und die Diagnose richtig ist.

Das Problem ist das Übersehen von Tumorausbrüchen, seien sie noch so klein, aus der eigentlichen Hohlraumverzweigung des Milchgangesystems. In der Tat kann davon ausgegangen werden, daß etwa zwei Drittel aller Fälle mit der ersten Arbeitsdiagnose nicht - infil-

trierendes Karzinom nach intensiver Aufarbeitung des Gewebes doch noch Kriterien einer Invasion zeigen; dies gilt im besonderen für das klassische Milchgangkarzinom (PRECHTEL, 1982). Auch bei „intraduktalem Karzinom“ sollte typisch wie oben erwähnt vorgegangen werden, da einerseits 2 bis 3 % mit einer lymphogenen Aussaat verbunden sind, andererseits eine multizentrische Entwicklung denkbar ist (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982).

Nur 4 % der histologisch gesicherten Karzinome fallen in das situ Stadium (PRECHTEL, 1982).

Über Carcinoma lobulare in situ (CLIS) wurde berichtet, daß es in 70 bis zu 90 % plurizentrisch (BENFIELD et al., 1965; STEGNER, 1975; SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982) und in 25 bis 35 % bilateral (HAAGENSEN, 1971; KAUFMANN, 1971; BÄSSLER, 1983) auftritt.

In 20 bis 40 % der Fälle von bioptisch nachgewiesenem CLIS, die keiner ablativen Therapie zugeführt wurden, entstand ein manifestes Karzinom derselben Brust innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 2 bis 8 Jahren (ANDERSEN, 1980; ROSEN, 1980; STEGNER, 1982 und BÄSSLER, 1983).

Ausgangspunkt des Carcinoma in situ sind die terminalen Gänge oder Lobuli. Das CLIS macht in der Regel keine Symptome (STEGNER, 1975). Es kommt in 75 % während der Prämenopause vor (BÄSSLER, 1983).

Entscheidender als die Tumorgroße ist die Form des Tumors, ob es sich um einen ganz umschriebenen Tumor oder um ein multizentrisches, vielleicht um ein Milchgangskarzinom handelt, was bereits auch schon präinvasive Strukturen in den Milchgängen, eventuell zur Mamille hin aufweist (FRISCHBIER, 1979).

Bei der Untergliederung der nicht-invasiven Karzinome kann man sowohl den jeweiligen Gangabschnitt bzw. die Ganggröße, die Struktur des atypischen Epithels und den Zelltyp berücksichtigen.

Wesentlich häufiger als Carcinoma in situ, ist das formenreiche invasive Karzinom.

Der Übergang in invasives Karzinom verschlechtert die Prognose schlagartig. Mit der Stromainfiltration sind die Schleusen für die lymphogene und hämatogene Streuung und damit für die Generalisation der Tumorkrankheit eröffnet. Die Behandlung zielt nunmehr sowohl auf die lokale Sterilisation des Herdes als auch auf die Kontrolle der emigrierten Tumorzellen. Für eine abgestufte und stadiengerechte Lokal- und Allgemeintherapie des manifesten Karzinoms ist eine detaillierte histologische Beurteilung erforderlich, die eine große Zahl qualitativer und quantitativer Strukturparameter der Geschwulst umfaßt und auch die geweblichen Manifestationen der Tumorabwehr des Organismus berücksichtigt.

Bei den invasiven Veränderungen überwiegen die duktaalen Karzinome.

Der 2. Teil der histologischen WHO-Tumorklassifizierung umfaßt das formenreiche invasive Karzinom wie folgt:

1. INVASIVE DUKTALE KARZINOME (nicht differenzierte)

Die vom Epithel der terminalen Gangsegmente abzuleitenden Karzinome wachsen infiltrierend und sind durch Ausbildung einfacher solider oder drüsiger Zellverbände in einem dichten Tumorstroma charakterisiert.

Einen einheitlichen Geschwulsttyp zeigen 61 % dieser Karzinome; bei 39 % finden sich Mischtypen mit mehreren Komponenten. Die Karzinome dieser Gruppe machen etwa 80 % aller Mammakarzinome aus und sind der Maßstab für die allgemeine prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms.

2. INVASIVE DUKTALE KARZINOME MIT PRÄDOMINIERENDER INTRADUKTALER KOMPONENTE

Die in Milchgängen entstehenden und bevorzugt in der Mitte des Drüsenkörpers lokalisierten Karzinome breiten sich in dem röhrenförmigen Hohlraumsystem aus und kommen bei etwa 10 bis 15 % vor. In der Regio mamillaris induzieren sie den M. Paget bei 7 %, in den Lobuli und peripheren Gangsegmenten bei etwa 21 % ein sekundäres lobuläres Karzinom. Plurifokale Herde kommen bei 30 %, bilaterales Auftreten bei etwa 10 % vor.

Für die Diagnostik ist wichtig, daß es sich um ein intraduktales Karzinom handelt, wenn mehr als 50 % der Flächenausdehnung des Karzinoms auf Tumoranteile in den Milchgängen entfällt (BÄSSLER, 1978). Als Faustregel gilt: je größer der intraduktales Anteil, desto besser die Prognose.

3. INVASIVE LOBULÄRE KARZINOME

Diese Karzinome bestehen aus relativ kleinen und runden Zellen und treten mit einer Frequenz von 2 bis 3 %, bei einem mittleren Alter von 54 Jahre auf.

Eine Metastasierung in die axillären Lymphknoten wird bei 54 % ipsilateral und bei 43 % ontralateral beobachtet.

4. MUCINÖSE KARZINOME

Die durch intensive Schleimbildung (schwach oder nicht sulfatierte Mukopolysaccharide) gekennzeichneten Tumoren treten mit einer Frequenz von 1 bis 2 % unter allen Mammakarzinomen bevorzugt im höheren Alter (55 bis 68 Jahre) auf und haben eine relativ günstige Prognose, sowie hohe 5-Jahres Überlebenszeit von etwa 59 bis 75 % (BÄSSLER, 1983).

5. MEDULLÄRE KARZINOME

Diese Mammakarzinome sind im Vergleich zu den invasiven duktales Karzinomen gekennzeichnet durch: ihre Seltenheit, zirkumskripte, z.T. kapsulär begrenzte Tumorformen und eine günstige Prognose.

Frequenz: 4 bis 7 %; bei familiärer Belastung bilaterale Karzinome. Mittleres Alter: 49 bis 54 Jahre.

Prognose: Die Metastasierungsfrequenz wird unterschiedlich beurteilt, ebenso die allgemeine Prognose. Die Häufigkeit axillärer Lymphknotenmetastasen ist nicht signifikant niedriger als bei invasiven duktales Karzinomen.

Die Überlebenszeit nach 10 Jahren ist günstiger als bei anderen Karzinomen und beträgt nach MC DIVITT (1967) etwa 68 %.

6. PAPILLÄRE KARZINOME

Dies sind häufig zentrale, z.T. unter der Mamillenregion lokalisierte und zerfallende Tumoren. Ihre Häufigkeit beträgt 1 bis 2 %, das mittlere Alter 50 bis 54 Jahre.

Die Frequenz kontralateraler Karzinome beträgt 10 %. Ursache dafür ist das multizentrische Vorkommen der intraduktalen Karzinome in der ipsi- und kontralateralen Mamma. MC DIVITT (1967); BETSILL (1978) und SPRATT et al. (1981) sowie KÜHN et al. (1983) sehen das papilläre Wachstum als ein Hauptmerkmal der langsamer wachsenden Mammakarzinomen an, ebenso das Kriterium „gut umschriebenes Karzinom“.

7. TUBULÄRE KARZINOME

Dieser relativ selten, diagnostizierte und meist kleine Tumor ist histologisch gekennzeichnet durch ein tubuläres Muster in einer fibrösen Matrix. Neue Untersuchungsergebnisse machen wahrscheinlich, daß das tubuläre Karzinom als hochdifferenzierter und kleiner Tumor eine frühe Entwicklungsphase eines invasiven Karzinoms darstellt. Andererseits entstehen tubuläre Karzinome auf dem Terrain „radiärer Narben“, wodurch die besondere Position dieses Tumors für Pathogenese und Klassifikation der Mammakarzinome unterstrichen wird (MC DIVITT, 1978; ROSEN, 1980 und LINELL et al. 1980).

Mittleres Alter: 44 bis 47 Jahre.

Prognose: Langsame Entwicklung und niedrige Metastasierungsfrequenz von 9 bis 16,7 % (CARSTENS, 1978; LINELL, 1980).

Nach Exzisionsbiopsie nur selten Tumorrezidive. Sehr gute Prognose.

8. ADENOID - ZYSTISCHE KARZINOME

Seltenes Karzinom in der Brustdrüse, das morphologisch den Zylindromen der Speicheldrüsen und oberen Luftwege entspricht. Frequenz: weit unter 1 %; mittleres Alter: 50 bis 53 Jahre. Prognose: Günstig, da lymphogene und hämatogene Metastasen selten sind.

9. MORBUS PAGET

Die auch als Paget-Karzinom bezeichneten Veränderungen sind metastatische Manifestationen eines in der Regel von den Milchgängen ausgehenden oder im Mündungstrichter lokalisierten Karzinoms in der Epidermis von Mamilla und Areola mammae.

Frequenz: 1-3 % aller Mammakarzinome.

Mittleres Alter: 58 Jahre.

Langsam und flächenhaft auftretende ekzematoide Effloreszenzen mit Ulzerationen sowie mit Induration der Haut und scharfer Randkontur.

10. APOKRINE KARZINOME

Die kleine Gruppe der apokrine, onkozytären oder Schweißdrüsenkarzinome der Mamma kommt in einer Frequenz von 0,3 % vor. Mittleres Alter im 6. Dezennium.

11. KARZINOME MIT SEKRETORISCHE AKTIVITÄT

- a) Karzinome mit „Lipidsekretion“ haben ungünstige Prognose, hohe Metastasierungsfrequenz und kurze Krankheitsverläufe.
- b) Sezernierendes (juveniles) Mammakarzinom weist bei Kindern eine gute Prognose auf. Unter Frauen wurden bei 21 % axilläre Metastasen gefunden, 5 % starben an einem disseminierten Karzinom.

12. PLATTENEPITHELKARZINOME

Karzinome auf dem Boden präformierter Plattenepithelverbände können im Epithel der Mamille und Mündungstrichter der großen Milchgänge sowie in Epidemoidzysten entstehen.

Frequenz: Sehr niedrig 0,3 %.

5 Jahres Überlebenszeit etwa von 50 bis 60 %.

MAMILLENBEFALL

Nach CITOLER und ZIPPEL (1974) und KOCHER et al. (1980) weist die Untersuchung von Mastektomiepräparaten mit histologisch gesichertem Mammakarzinom bei etwa jeder 5. Frau mit Brustdrüsenkrebs einen Tumorbefall der Mamille auf. In höherem Alter ist die Mamille häufiger mitbefallen als bei jüngeren Frauen. Ebenso steigt die Häufigkeit des Mamillenbefalls mit der Tumorgröße. Auch der histologische Wachstumstyp der Karzinome beeinflusst die Mitbeteiligung der Mamille, während der histologische Malignitätsgrad keine klaren Beziehungen zum Mamillenbefall erkennen läßt.

Die Häufigkeit des Mamillenbefalls wird im Schrifttum zwischen 11 bis 54 % angegeben (CITOLER et al., 1972; CITOLER und ZIPPEL, 1974; FISHER et al., 1975; PARRY et al., 1977; SMITH et al., 1976; KOCHER et al., 1980). SMITH et al. (1976)

fanden in der Hälfte ihrer Fälle ein stromainfiltrierendes Wachstum, beim Rest zu etwa gleichen Teilen lymphangische Permeation, intraduktales Krebswachstum und Morbus Paget. Deutliche Korrelationen bestehen zu Tumorgröße, Abstand des Tumors zur Mamille und klinisch manifester Retraktion der Mamille (CITOLER und ZIPPEL, 1974 und PARRY et al., 1977), sowie ganz besonders zum metastatischen Befall der axillären Lymphknoten (HUHN, 1966).

Die Schonung der Mamille und Areola mit ihren ausgedehnten Lymphplexus bei eingeschränkten Operationsverfahren birgt danach die Gefahr des Rezidivs oder nachfolgender Metastasierung in sich.

Beim präinvasiven und invasiven Milchgangskarzinom ist in 30 bis 36 % der Fälle mit einem Befall der Mamille durch direkte Infiltration oder intraduktales Ausbreitung zu rechnen (VOGT-HOERNER, 1963; CITOLER et al., 1972 und STEGNER, 1975).

Am häufigsten neigen szirrhöse, lobuläre infiltrierende und solide Wachstumsformen des Karzinoms zum Mamillenbefall.

Da das Mammakarzinom histologisch uneinheitlich differenziert sein kann sind Zusammenhänge zwischen histologischem Typ und prognostischer Aussage entsprechend schwierig herauszuarbeiten.

Nach STOSIEK et al. (1983) ist das high-risk-Karzinom zellreich, großzellig-polymorph, mit vielen Nucleoli, mit reichlich Mitosen und ohne tubuläre Formationen. Es ist histologisch überwiegend solide und tritt besonders bei jüngeren Frauen auf. Das low-risk-Karzinom ist dagegen zellarm, eher kleinzellig-unimorph, ohne Nucleoli, mit wenigen Mitosen, in der Histologie mit tubulären Formationen und in der Zytologie mit gruppenweiser Zellordnung. Es ist histologisch meist szirrhös bis tubulär und wird besonders bei älteren Frauen beobachtet.

Tumoren mit erwiesenermaßen günstigeren Verläufen sind schleimbildende Karzinome (Gallert-Karzinome) und hochdifferenzierte, drüsig-tubuläre Krebse. Die Einschätzung der sog. medullären Karzinome ist kontrovers.

Nach STEGNER (1982) unterscheiden sie sich weder in der Metastasierungsfrequenz noch in den Überlebensraten von den ordinären Mamnakarzinomen. Innerhalb des gleichen histologischen Geschwulsttyps sind wiederum Abstufungen im Atypiegrad der Geschwulstzellen möglich (Individualmuster), die im morphologischen Tumorgrading erfaßt werden. Verschiedene zyto-histologische Merkmale sind einzeln oder in Kombination auf ihre prognostische Bedeutung untersucht worden (BLOOM und RICHARDSON, 1957; WALLGREN und SILFVERSWÄRD, 1976).

Das Mammakarzinom stellt eine heterogene Population dar, für welche die klassische histologische Typisierung nicht mehr ausreichend genug erscheint. Auf der Suche nach einer differenzierten Aussage zur mittleren Prognose wird ein Zell-Kern-Grading nach BLOOM angeboten, das für das gemeine Karzinom, nicht aber für die seltenen Sonderformen anwendbar ist und einer Kombination aus histo- und zytomorphologischer Beurteilung gleich kommt. Aus früheren Berechnungen ist ermittelt worden, daß die durchschnittliche Prognose mit der histologischen Differenzierung der Zell-Kern-Pdymorphie und der mitotischen Aktivität korreliere. So recht befriedigen will diese Subklassifizierung des invasiven Karzinoms auch nicht, da sich in der Praxis zeigt, daß mehr als zwei Drittel den Differenzierungsgrad G2. ergeben. Nur die Minderheit fällt in die Gruppen G1 mit besonders hohem oder in G3 mit geringem Differenzierungsgrad (PRECHTEL, 1982) (Tab.10).

Tab.10: Häufigkeit des Differenzierungsgrades des Mammarkarzinoms

Autor/Jahresbericht	Differenzierungsgrad (%)		
	G1	G2	G3
HAAGENSEN/1956	8 %	38 %	54 %
BLOOM und RICHARDSON/1957	26 %	45 %	29 %
SCHIØDT/1966	20 %	56 %	24 %
ELSTON et al./1979	16,5 %	37 %	46,5 %
STOSIEK et al./1983	35 %	55 %	10 %
KÜHN et al./1983	15 %	60 %	25 %

In allen Kollektiven außer jenen von HAAGENSEN (1956) und ELSTON (1979) überwiegt das Karzinom des Differenzierungsgrades G2.

Die ersten umfassenden Untersuchungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen Tumor („nuclear grading“) und Prognose stammen von BLACK und SPEER (1957) und BLOOM und RICHARDSON (1957). Beide Arbeitsgruppen fanden eine gute Korrelation zwischen höherem Anaplasiegrad und geringerem Fünf- bzw. Zehnjahresüberlebensraten der Patienten (Tabelle 11).

Tab.11: Fünf- bzw. Zehnjahresüberlebensraten in Korrelation des Mammarkarzinoms zum Malignitätsgrad

Autor/Jahresbericht	Malignitätsgrad		
	G1 niedere Malignität	G2 mittlere Malig.	G3 hohe Malignität
a) 5-jährige Überlebensrate:			
BLOOM und RICHARDSON/1957	75 %	53 %	31 %
SCHIØDT/1966	88 %	66 %	37 %
HAAGENSEN/1971	82,9 %	48,1 %	32,4%
b) 10-jährige Überlebensrate:			
BLOOM u. RICHARDSON/1957	45 %	27 %	18 %

Nach KÜHN et al.(1983) wird gezeigt, daß die Erweiterung des üblichen Tumorgradings durch zusätzliche histopathologische Malignitätskriterien gut mit der Wachstumsdynamik der Tumoren korreliert.

Bei der Korrelation der Differenzierungsgrade mit den Einzelkriterien zeigt sich, daß die Tumoren des Differenzierungsgrades 1 reichlich „mäßig“ oder „gut“ entwickelte Tubuli aufweisen. Solide Tumorformationen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Die Ergebnisse von KÜHN et al.(1983) bestätigen die Angaben der Literatur, wonach die Adenokarzinome der Mamma, denen im allgemeinen eine bessere Prognose zukommt (TAYLOR und NORRIS, 1970, CONTESSO, 1982), auf Grund der reichlich entwickelten Tubulusstrukturen zumeist dem Differenzierungsgrad 1 entsprechen.

Unter den Einzelkriterien sind ferner Mitosen und Kernunregelmäßigkeiten von großer Bedeutung. Während bei den „langsam“ wachsenden Karzinomen nur selten Mitosen vorkommen, finden sich bei den Karzinomen mit einem „sehr schnellen“ Wachstum mindestens 2 bis 3 Mitosen/Hyperchromasien pro Gesichtsfeld; Tubuli treten dagegen bei den „langsam wachsenden“ Geschwülsten häufiger auf (KÜHN et al., 1983).

Die Untersuchungen von KÜHN et al.(1983) zeigen, daß aus der Synopsis der histologischen Parameter eine Aussage zur wahrscheinlichen Geschwindigkeit des Tumorwachstums möglich ist. Bei 56 % aller Tumoren war eine starke lympho- und plasmazelluläre Tumorreaktion nachweisbar (JAKESZ et al., 1981). Hier konnte eine deutlich häufigere, jedoch statistisch nicht signifikante Kombination zwischen ER+ und stark ausgebildeter lympho- und plasmazellulärer Tumorstromareaktion nachgewiesen werden.

FISHER et al. (1975) und SYRJÄNEN und HYELT (1978) konnten keine Korrelation zwischen lympho- und plasmazellulärer Tumorstromareaktion und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nachweisen. JAKESZ et al.(1981) fanden im eigenen Material bei negativen Lymphknoten deutlich seltener eine starke lympho- und plasmazelluläre Tumorstromareaktion als eine

schwache oder nicht vorhandene.

Dagegen konnten JAKESZ et al. (1981) im eigenen Material Ergebnisse von FISHER et al. (1975) bestätigen, daß eine starke Tumorstromareaktion überwiegend mit fehlender T-Zellreaktion vergesellschaftet ist.

Der prognostische Stellenwert morphologischer Kriterien im Lymphknoten ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt. Einige Arbeitsgruppen konnten einen eindeutig positiven Effekt einer vorhandenen Sinushistiozytose auf die Überlebensrate von Patientinnen mit Mammakarzinom nachweisen (BLACK et al., 1975), andere fanden keine Korrelation zwischen Sinushistiozytose und Überlebensrate (KISTER et al., 1969). Überwiegend findet sich in der Literatur eine Korrelation zwischen fehlender Sinushistiozytose und metastastischen Lymphknotenbefall. Auch andere verschiedene Studien haben auf die prognostische Bedeutung der Elastose hingewiesen. Die Karzinome mit nachweisbarer Elastose sollen besser auf eine endokrine Therapie ansprechen als solche ohne Elastose (MASTERS et al., 1978 und ROLLAND et al., 1980). Zudem haben MASTERS et al. (1978) ein gehäuftes Vorkommen der Elastose bei Tumoren in der Postmenopause gefunden, eine Feststellung, die mit den Resultaten von HANSELMANN und GENTON (1983) nicht übereinstimmt.

Eine lymphangische Karzinose im Karzinom mit axillären Lymphknotenmetastasen wird bei 35 % aller Patientinnen beobachtet (WEIGAND et al., 1982) in 9 % ohne Metastasen. FISHER (1975) gibt 4,7 % aller Fälle an. Korrelationen zu Fernmetastasen sind nicht eindeutig. Blutgefäßinvasionen wurden bei 5 bis 15 % beschrieben und signalisieren eine ungünstige Prognose (BÄSSLER, 1983).

Wenn im Primärtumor bereits Gefäßeinbrüche vorliegen, würde man das als sehr gravierend bezeichnen. Solch einen Befund kann man auch bei ganz kleinen Tumoren haben, denn trotz eines Durchmessers von 5 bis 6 mm wachsen manche direkt in eine Venenwand (FRISCHBIER, 1979).

Nach BRUNNER (1979) ist die Bedeutung des Gefäßeinbruches in letzter Zeit sehr umstritten. Entscheidend ist wohl der Lymphgefäßeinbruch. Der Gefäßeinbruch spielt nicht eine derart große Rolle, wie man lange geglaubt hat. Es hat sich wohl um eine Hypothese gehandelt, die man dann anhand dokumentierter Fälle untermauern wollte.

BRUNNER (1979) glaubt, daß es sich um ein quantitatives Problem handelt. Nicht jede Tumorzelle, die man in einem Blutgefäß sieht, produziert Metastasen.

Ungewöhnliche lymphangische Dissemination eines undifferenzierten Karzinoms von hohem Malignitätsgrad, die mit Entzündungssymptomen verbunden ist und nach Mastektomie vorkommt, ist mit einem inflammatorischen Karzinom verbunden. Die Frequenz dieses Karzinoms beträgt etwa 1 %, wobei die Prognose infaust ist und die Überlebenszeit 1 bis 2 Jahre umfaßt.

d) Östrogen- und Progesteronrezeptorbefall

Beim Mammakarzinom wird der prognostische Index in der Regel in einem Tumorstaging ausgedrückt; dabei spielen die Anzahl der metastatisch befallenen axillären Lymphknoten (BÄSSLER, 1978 und CONTESSO, 1982) sowie der Steroid-Hormonrezeptorstatus eine besondere Rolle (KAUFMANN et al., 1982).

Heute sollte jedes Mammakarzinom der Steroidrezeptorbestimmung unterzogen werden. Da es noch keine zuverlässigen histologischen Verfahren gibt, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur die biochemische Rezeptorbestimmung zu empfehlen. Sie sollte wegen der besseren prognostischen Aussage die Östrogen- und die Progesteronrezeptoren berücksichtigen (REMMELE et al., 1982).

Das Mammakarzinom gilt als hormonabhängiger Tumor. Die Vorstellungen über die Hormonabhängigkeit sind alt.

Zuerst gelang JENSEN die Markierung von 17- β -Östradiol mit Tritium (JENSEN et al., 1966). Nach Injektion dieser Substanz fand sich bei ovariectomierten Ratten eine im Vergleich zu anderen Organen verlängerte und erhöhte Speicherung der Radioaktivität in Uterus und Vagina. Diese Bindungsstellen für Östradiol konnten JUNGBLUT und JENSEN dann zunächst im Kalbsuterus nachweisen und nannten sie Östrogenrezeptoren (JUNGBLUT et al., 1967).

In Erkenntnis dieser Ergebnisse und nach ersten eigenen Untersuchungen von JENSEN et al. (1967) mit menschlichen Mammakarzinomen hatte JENSEN die Vermutung, daß diejenigen Tumoren Östrogene stärker binden, die auf eine Adrenalektomie reagieren. Im Jahr 1967 empfahl er die Bestimmung der Östrogenrezeptoren als eine Art Vorhersagetest für die Ansprechbarkeit einer das Endokrinum beeinflussenden Therapie (v.MAILLOT, 1983).

Diese Bestimmungsmethode scheint sich jetzt als Lehrmeinung zu etablieren. Ihre Stichhaltigkeit ist aber bis heute nicht erwiesen.

Nach v.MAILLOT (1983) sind Östrogen- oder ganz allgemein Steroidrezeptoren Proteine, die Steroide spezifisch mit sehr hoher Affinität binden. Durch diese Hormonbindung wird eine zelluläre Antwort ausgelöst. Rezeptoren für Östradiol finden sich im Zytoplasma, in Mikrosomen und in Kernen der Zellen von Zielorganen. Vorstellungen, wie die Bindung der Steroide an den Rezeptor ablaufen können, vermittelt Abbildung 15.

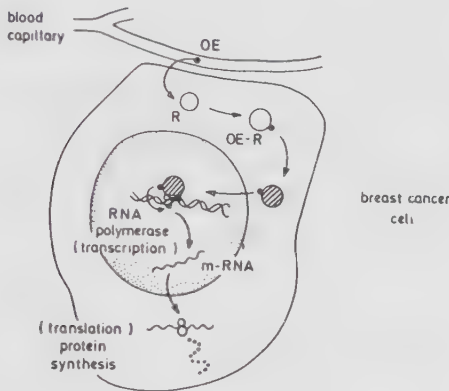


Abb.15: Mechanismus der Östrogenrezeptorfunktion
OE = Östrogen, R= Rezeptorprotein,
OER = Östradiol-Protein-Komplex,
m-RNA = Messenger-Ribonukleinsäure
(Nach HAWKINS et al., 1980)

Das Hormon wird nach Eindringen in die Zielzelle vom zytoplasmatischen Rezeptor gebunden. Als Dimeres wird der Steroidrezeptorkomplex in den Zellkern transloziert. Der Komplex wird im Kern an einen Akzeptor gebunden. Durch die Biosynthese der Messenger-Ribonukleinsäure wird außerhalb des Zellkerns, in den Mikrosomen, die Translation mit der eigentlichen Proteinbiosynthese ausgelöst. Beim Östradiolrezeptor wird dabei sowohl die eigene Synthese als auch die des Progesteronrezeptors reguliert.

Nach v.MAILLOT (1979) wurde in Erlangen das Steroidrezeptorverhalten von 400 Mammakarzinomen untersucht. Außerdem wurde geprüft, ob auch Tumoren von Organen, die als hor-

monunabhängig gelten, Steroidrezeptoren besitzen können. Diese Geschwülste stammten von 101 Männern und 49 Frauen. Bei 59 dieser 150 Tumoren konnten Östradiolrezeptoren festgestellt werden, so in Lungen, Zungen, Tonsillen, Magen, Nieren- und kolorektalen Karzinomen. Von den Mammakarzinomen hatte die Hälfte Bindungsstellen für Östradiol. Progesteron- und Dihydrotestosteronrezeptoren fanden sich beim Mammakarzinom häufiger als z.B. bei den gastrointestinalen Tumoren. Kortisolrezeptoren konnten insgesamt nur in Einzelfällen nachgewiesen werden.

Es erhebt sich die Frage, ob die Östradiol-Rezeptoranalyse tatsächlich für die Behandlung der Brustkrebspatientin eine so entscheidende Bedeutung hat, wenn auch das Zungen-, Lungen- oder kolorektale Karzinom von Männern Bindungsstellen besitzen kann (v. MAILLOT, 1979).

Nach MAASS (1979) ist der Nachweis von Östrogenrezeptoren (ER) in anderen Tumoren biologisch außerordentlich interessant. Er paßt in die alte Hypothese hinein, daß die Transformation der Normalzelle in die Tumorzelle unter anderem dadurch charakterisiert ist, daß mehr genetische Information abrufbar ist. Die Tatsache, daß in einer Zelle die genetische Information ER vorhanden ist, läßt es durchaus denkbar erscheinen, daß sie universell vorhanden ist. Sie muß nur abgerufen werden können. Einer der Hauptpunkte der angesprochenen Hypothese war, daß als entscheidender Unterschied der Tumorzelle nun die geblockte Information "Proliferation" der Normalzelle frei wird. Genauso könnte es hier sein.

Der Hinweis, daß man in normalen Mammagewebe keine Rezeptoren findet, ist nach Meinung von MAASS (1979) nicht mehr stichhaltig. Es gibt Untersuchungsgruppen, die Rezeptoren finden, wenn sie mit minutöser Technik versuchen, die Zellen anzureichern. Offensichtlich handelt es sich um ein zelluläres Problem. Der Befund der Rezeptoren im Hypernephrom ist bekannt. Dies ist auch im Nierentumor beim Hamster der Fall. In der Niere und in dem Nierenskarzinom wurden Rezeptoren festgestellt. Im Tiermodell

sprechen diese Tumoren auch auf eine hormonelle Behandlung an. Es besteht heute kein Zweifel daran, daß dem Steroidrezeptor in der Biologie und Klinik des Mammakarzinoms eine wesentliche Bedeutung zukommt (ETZRODT et al., 1983a). Im Tumorgewebe lassen sich mit aufwendigen Methoden bei ca. 30 bis 86 % der Fälle die oben erwähnten Steroidrezeptoren in allerdings sehr unterschiedlicher Menge nachweisen (Tabelle 12). Ihr Vorhandensein ist Voraussetzung für die effektive endokrine Therapie metastasierender Mammakarzinome.

Tab.12: Häufigkeit der Steroidrezeptoren im Mammakarzinomgewebe

Autor/Jahresbericht	Prozentsatz der positiven Rezeptoren:	
	Östrogen	Progesteron
SCHEIFFARTH/1978	30 %	38 %
BISHOP et al./1979	59 %	
v.MAILLOT/1979	48 %	
COOKE et al./1980	53,3 %	
HAWKINS et al./1980	70 %	
JAKESZ et al./1981	60 %	41,1 %
MOHLA et al./1982	60-70 %	
SCHMIDT-MATTHIESEN/1982	30-45 %	
KAUFMANN und KLINGA/1982	62,4 %	
REMMELE et al./1982	67 %	
HANSELMANN und GENTON/1983	86 %	66 %
WAGNER/1983	40-50 %	

Der Anteil der ER+ Tumoren in HANSELMANN'S und GENTON'S (1983) Studie (86 %) entspricht den Resultaten neuerer Untersuchungen, in welchen mit verfeinerten Meßmethoden gearbeitet wurde (MC GUIRE, 1977). Der hohe Prozentsatz von ER+/PR+ Tumoren (66 %) weist auf eine enge Beziehung zwischen ER und PR hin. Es wurde nachgewiesen, daß die PR-Synthese östrogenabhängig ist. Deswegen ist der Nachweis von PR in ER+ Tumoren ein guter Hinweis auf die Intaktheit des Rezeptorensystem

(MC GUIRE, 1978).

Es gibt bereits eine Reihe von Publikationen, in denen Rezeptorgehalt und endokrine Behandlung positiv korreliert wurden.

Es liegen Hinweise vor, daß die rezeptorreichen Karzinome auch generell eine günstigere Prognose haben („low risk“-Fälle) (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982).

Bei den rezeptorpositiven Fällen haben endokrine Maßnahmen Aussicht auf Erfolg. Die Remission wird am besten bei jenen Fällen sein, die sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren aufweisen (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982). Es ist offensichtlich, daß Mammakarzinome, bei denen eine endokrine Therapie wirksam ist ER in ausreichender Menge enthalten, daß aber nicht alle östrogenrezeptorpositiven Fälle auf eine endokrine Therapie ansprechen. Diese Gruppe läßt sich besser charakterisieren durch die quantitative ER-Bestimmung und voraussichtlich durch die zusätzliche Bestimmung des PR (MAASS und JONAT, 1979).

Bis heute weiß jedoch niemand, warum der Gehalt an ER mit dem Erfolg der Hormontherapie zumindest teilweise korreliert (v.MAILLOT, 1979).

Anläßlich einer Tagung in Bethesda hat MC GUIRE (1974) die Remissionsraten nach Hormontherapie in Abhängigkeit vom ER-Gehalt zusammengestellt. Danach beträgt die Remissionsrate bei ER-positiven Tumoren 54 %, bei ER-negativen jedoch nur 6 % (v.Maillot, 1983).

In den vergangenen Jahren hat es nicht an Erklärungsversuchen gefehlt, warum der Gehalt an ER zumindest teilweise mit dem Erfolg der Hormontherapie korreliert. Eine in allen Punkten überzeugende Theorie gibt es bisher nicht.

Seit einigen Jahren werden die ER beim Mammakarzinom fast überall qualitativ oder quantitativ bestimmt, und ihre Konzentration in fmol/mg Protein ausgedrückt. Von ERpositiven Geschwülsten sprechen etwa zwei Drittel auf eine endokrine Therapie an, und ihre Ansprechbarkeit steigt mit zunehmendem ER-Gehalt (HEUSON et al, 1977; MC GUIRE, 1978; SCHEIF-FARTH, 1978; MAASS und JONAT, 1979; JAKESZ et al., 1981;

NAGEL und WANDER, 1981).

Mit der zusätzlichen Bestimmung der PR wurde die Aussagekraft der Steroidrezeptorbestimmung im Hinblick auf die Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie noch verstärkt. Das Rezidivrisiko ist umgekehrt proportional zur PR-Menge. Dem PR kommt eine deutlich größere prognostische Aussagekraft bezüglich des postoperativen rezidivfreien Intervalles zu als dem ER. Dies ist in der Literatur in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen von PICHON et al. (1980) bei nodal-positiven und -negativen Primärtumoren.

Sind beide Rezeptoren nachweisbar, beträgt die Remissionsrate bei hormoneller Behandlung ca. 77-80 % (MC GUIKE et al., 1977; SCHEIFFARTH, 1978 ; MAASS und JONAT, 1979; v.MAILLOT, 1979; BLOOM et al., 1980 und ETZRODT et al., 1983a)

Durch eine zusätzliche Bestimmung der nukleären Steroidrezeptoren kann die Aussagekraft des Rezeptorengehaltes noch erhöht werden (MC FARLANE et al., 1980).

Es ist noch nicht völlig geklärt, weshalb ein gutes Drittel aller sogenannten ER-positiven Mammakarzinome nicht auf eine hormonelle Therapie ansprechen. Es werden dafür folgende Möglichkeiten diskutiert:

1. mögliche Heterogenität des Tumors mit rezeptorarmen Anteilen,
2. nachweisbarer, aber nicht funktionierender Rezeptor,
3. der Rezeptor überträgt kein Östrogen in den Zellkern (SCHEIFFARTH, 1978).

Übereinstimmend wird in der Literatur über eine signifikant bessere Prognose ER-positiver gegenüber ER-negativer Karzinome berichtet. Das rezidiv- bzw. metastasenfreie Intervall ist deutlich verlängert, die Überlebensrate ist signifikant höher (COOKE, 1979 und ALLEGRA und LIPPMANN, 1980).

Der ER- und PR-Gehalt in den verschiedenen Tumoren zeigt erhebliche Unterschiede. Die errechneten Werte schwanken zwischen 0 und 2 000 fmol/mg Protein, wobei in den meisten Geschwülsten die Konzentration unterhalb 500 fmol/mg liegt. Folgende Faktoren werden für diese Konzentrationsunterschie-

de verantwortlich gemacht:

- Spiegel der zirkulierenden Steroide. Zumindest ein Teil der ER wird durch die im Blut zirkulierenden endo- oder exogenen Hormone besetzt. Somit entziehen sie sich den üblichen Meßmethoden, welche nur die freien bzw. ungebundenen Rezeptoren nachweisen können. Dies erklärt einerseits die höheren durchschnittlichen ER-Konzentrationen in Tumoren bei Patientinnen in der Postmenopause, andererseits das gelegentliche Ansprechen von ER-armen oder sogar ER-negativen Karzinomen auf eine endokrine Therapie, dies vor allem bei Patientinnen in der Prämenopause (HANSELMANN und GENTON, 1983).

Die meisten Autoren haben die Grenze zwischen rezeptornegativ und rezeptorpositiv mit 10 fmol/mg Protein für den ER und PR festgelegt.

Patientinnen, bei denen keine oder nur geringe Mengen an ER im Tumorgewebe nachweisbar sind, haben nur eine geringe Chance, auf irgendein endokrines Verfahren anzusprechen (Tabelle 13).

Tab.13: Remissionsraten bei ER-negativen Mammakarzinomen

Autor/Jahresbericht	Remission in %
SCHEIFFARTH/1978	3 - 6 %
MAASS et JONAT/1979	11 %
JERABEK et al./1983	5 %
MC GUIRE et al./1975	9,6 %
MC MAILLOT/1983	6 %

Beim lokal begrenzten primären Mammakarzinom konnten verschiedene Arbeitsgruppen (COOKE et al., 1979; ALLEGRA et al., 1979 und KAUFMANN und KLINGA, 1982) zeigen, daß ER-positive Tumoren nach Mastektomie eine günstigere Prognose im Vergleich zu ER-negativen Tumoren aufwiesen.

Allerdings ist die Ansprechbarkeit eines Karzinoms auf eine Chemotherapie unabhängig von seinem Rezeptorenstatus (HANSEL-

MANN und GENTON, 1983).

Das Wachstum des Mammakarzinomgewebes ist in rund einem Drittel aller Fälle von hormonalen Faktoren abhängig und damit durch hormonale Manipulationen beeinflussbar (BRUNNER und MARTZ, 1979).

MAASS (1979) bemüht sich natürlich, auch Metastasengewebe zur Rezeptoranalyse zu gewinnen. Da aber nur in etwa 30 bis 35 % der Metastasen Gewebe zur Rezeptoranalyse zur Verfügung steht, ist es sein Ziel, die Primärtumoren zu untersuchen und dies ist auch die generelle Empfehlung.

Hat der Primärtumor niedrige Rezeptormengen, dann wird auch die Metastase niedrigere Rezeptormengen haben. Ist der Primärtumorrezeptor positiv, gibt es in 10 bis 15 % einen Wechsel von positiv zu negativ. Die Bestimmung des Befundes im Primärtumor ist also relevant für die Metastasen, die irgendwann später auftreten.

Die Hormonabhängigkeit eines Mammakarzinoms ist keine bleibende Eigenschaft des Tumors, sondern geht während der Progression verloren (GUMMEL und WIDOW, 1972).

Das ER-Gehalt in Mammakarzinomen ist darüber hinaus von vielen Variablen abhängig (v.MAILLOT, 1979).

Viele Fragen sind offen, so z.B. die Therapieversagerrate von 50 % bei ER-positiven Tumoren oder der Wirkungsmechanismus der zum Teil gegensätzlichen Behandlungsmethoden (v.MAILLOT, 1979).

Die Ergebnisse von ETZRODT et al. (1983a) zeigen deutlich, daß das Alter der Patientin den quantitativen Gehalt an ER wesentlich beeinflusst.

Man kann annehmen, daß in jüngeren Altersgruppen das endogene Östradiol den Rezeptor zum Teil besetzt und damit maskiert (MAASS und TRAMS, 1972).

Der ER ist dann in niedrigerer Quantität oder nicht mehr nachweisbar. Damit müssen die quantitativen Angaben für den ER bei Patientinnen jüngeren Alters höher bewertet werden als bei älteren Patientinnen, wie dies von JENSEN und DESOMBRE (1977) postuliert wurde.

Gestützt wird diese These durch das Ergebnis, daß die Kombination: ER-positiv, aber ER-negativ fast ausschließlich (ETZRODT et al., 1983a) in der jüngeren Altersgruppe gefunden wird. Man kann annehmen, daß in diesen Fällen der ER maskiert ist, da die Synthese des PR durch einen funktionierenden ER induziert wird.

Das signifikant höhere Durchschnittsalter der Patientinnen mit ER+Tumoren stimmt mit den Untersuchungen von JAKESZ et al. (1981); NAGEL und WANDER (1981); LESSER et al. (1981) sowie HANSELMANN und GENTON (1983) überein. Eine mangelnde Korrelation des PR-Status mit dem Alter wurde auch von KLINGA et al. (1982) festgestellt. Aber nach ALLEGRA et al. (1979) besteht diese Häufung bezüglich PR nicht. Übereinstimmend mit anderen Autorengruppen konnten MC GUIRE et al. (1977) nachweisen, daß ER+Tumore signifikant häufiger bei postmenopausalen Frauen nachzuweisen sind und daß diese Häufung bezüglich der PR nicht besteht (ALLEGRA et al. 1979).

PR werden am häufigsten bei hohem ER-Gehalt nachgewiesen. Tumoren von prämenopausalen Patientinnen sind seltener rezeptorpositiv und besitzen in der Regel niedrigere Rezeptormengen. Die Prämenopause darf jedoch nicht per se zwangsläufig ungünstig beurteilt werden. Postmenopausal (mehr als 5 Jahre) steigt der Prozentsatz rezeptorpositiver Tumoren an. Am seltensten werden hoch-rezeptorpositive Tumoren innerhalb von 5 Jahren nach der letzten Regelblutung gefunden (HENDERSON und CANELLOS, 1980 und MC GUIRE, 1978). Tumoren die ER+ und PR- sind, kommen etwas häufiger in der Postmenopause als in der Prämenopause vor. Es ist bekannt, daß solche Tumoren, trotz fehlender PR, in etwa 27 % der Fälle auf eine hormonale Therapie ansprechen (BLOOM et al. 1980). Der Östrogenmangel in der Postmenopause und die damit mangelhafte PR-Synthese könnten das Zustandekommen dieser Rezeptorenkonstellation erklären (HANSELMANN und GENTON, 1983).

JAKESZ et al. (1981) konnten wie ROSEN et al. (1975) und RICH et al. (1978) keine Beziehung zwischen der Tumorgröße und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einerseits und nachgewiesenen ER andererseits finden. ALLEGRA et al. (1979) zeigte dagegen in seinem Patientengut bei der ER+ Gruppe gehäuft tumorfreie Lymphknoten.

Nach SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT (1982) ist bereits die Untersuchung des Primärtumors und möglichst auch die ER und PR standardisiert und relativ leicht durchführbar.

Die analytische Aussage gilt nicht nur für die Gegenwart, sondern ist auch noch nach Jahren für den dann evtl. auftretenden metastatischen Prozeß weitgehend relevant.

Wurde der Primärtumor untersucht, so besteht in 80 % eine Korrelation zwischen dem Rezeptorgehalt des untersuchten Primärtumors und seiner später klinisch manifest werden den Metastasen. Wurde primär ein karzinomatöser Lymphknoten oder anderweitiger metastatischer Prozeß analysiert, so ist die Korrelation noch größer (WANDER und NAGEL, 1983). Ebenso ergeben sich beim ER des Primärtumors keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (KAUFMANN und KLINGA, 1982). Auffallend ist der signifikante Unterschied von PR zwischen nodal-negativen und -positiven Tumoren. Nodal-negative und PR-negative Tumoren könnten demnach mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko verbunden sein, welches dem nodal-positiver Tumoren entspricht. Eine derartige Beziehung wurde bereits für den ER nachgewiesen (COOKE et al., 1980).

Die prozentuale Verteilung der Rezeptorkonstellationen zeigt einen charakteristischen Verlauf mit dem Alter. Die ausgeprägteste Änderung findet sich um das 60. Lebensjahr, also ca. 10 Jahre nach der Menopause. JERABEK et al. (1983) vermuten, daß der deutliche Anstieg an rezeptor-positiven Fällen sowie der Anstieg der Rezeptorkonzentrationen mit dem endgültigen Erlöschen der Ovarialfunktion zusammenhängt.

Nur nach ETZRODT et al. (1983a) findet sich in der Altersgruppe über 50 Jahre kein Unterschied im axillären Lymphknotenbefall weder zwischen ER-positiven Karzinomen noch zwischen Progesteronrezeptor-positiven und PR-negativen Karzinomen. Zwar haben die rezeptornegativen Karzinome im Mittel einen etwas größeren Tumordurchmesser als die rezeptorpositiven Karzinome, dieser Unterschied in der Tumorgröße dürfte den axillären Lymphknotenbefall jedoch kaum beeinflussen, da die Verschiebung innerhalb der T-Klassifikation sehr gering und nicht signifikant ist. Ganz anders verhält sich die axilläre Metastasierung bei Patientinnen der Altersgruppe bis 50 Jahre. Hier zeigen die ER-positiven Karzinome deutlich und statistisch signifikant häufiger einen Lymphknotenbefall als die ER-negativen Karzinome. Dieser Unterschied in der axillären Metastasierung kann nicht durch den geringen und nicht signifikanten Unterschied der Tumorgröße erklärt werden.

Da lediglich in der Altersgruppe bis 50 Jahre die ER-positiven Karzinome eine höhere axilläre Metastasierung zeigen, kann man annehmen, daß bei jüngeren Patientinnen das endogene Östradiol die axilläre Metastasierung eines Mammakarzinoms begünstigt, wenn ein ER nachweisbar ist (ETZRODT et al., 1983a).

In Übereinstimmung mit Ergebnissen von ETZRODT et al. (1983a) fanden TEREINUS et al. (1975) in einer der ersten Untersuchungen zur prognostischen Relevanz des ER in ihrem Kollektiv in der Prämenopause einen schlechteren Verlauf der ER-positiven Karzinome, hingegen war in der Postmenopause der Krankheitsverlauf der ER-negativen Karzinome schlechter. Man könnte deshalb annehmen, daß es mit zunehmendem Alter zu einer ungünstigeren Entwicklung der ER-negativen Karzinome kommt. Dies würde erklären, warum in den meisten Untersuchungen (Sammelkollektive) der Krankheitsverlauf der rezeptornegativen Karzinome insgesamt ungünstiger erscheint. PARL et al. (1980) und LESSER et al. (1981) zeigten, daß die medullären Karzinome häufiger ER- sind als die übrigen

histologischen Typen.

Etliche Untersuchungen haben gezeigt, daß der histologische Typ des Karzinoms und sein Differenzierungsgrad einen Einfluß auf den Rezeptorgehalt haben. Allerdings haben diese Studien zu stark divergierenden Resultaten geführt (HEUSON et al., 1977; FISHER et al., 1980; BRUUN-RASMUSSEN et al. 1981 und LESSER et al., 1981).

Jedoch eindeutige Zusammenhänge zwischen Rezeptorverhalten und histologischen Typ konnten nicht gefunden werden (JAKESZ et al., 1981 und JERABEK et al., 1983), wohl aber scheint aber eine Beziehung zum Malignitätsgrad zu bestehen.

Aus praktisch allen Arbeiten geht hervor, daß ER-Vorkommen und/oder ER-Gehalt mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors abnehmen (MAASS et JONAT, 1979; ELSTON, 1979; MILLIS, 1980; PARL und WAGNER, 1980; STEGNER, 1982; HANSELMANN und GENTON, 1983 und JERABEK et al., 1983).

Zudem haben zellkinetische Untersuchungen ergeben, daß ER-negative, im Vergleich zu ER-positiven Tumoren, eine stärkere proliferative Aktivität aufweisen. Von vielen Untersuchern wurde das Tumor-Grading nach BLOOM und RICHARDSON zur Beurteilung des Differenzierungsgrades verwendet.

Während die Karzinome mit ausgeprägter Mitoseaktivität und hohem Malignitätsgrad signifikant häufiger ER-negativ sind, korrelieren Differenzierungsgrad und Kernpolymorphie allein nur schwach mit dem ER-Status (HANSELMANN und GENTON, 1983).

Aber ROSEN et al. (1975) und JAKESZ et al. (1981) zeigen beim Mammakarzinom überwiegend keine Korrelation zwischen dem Malignitätsgrad und dem Wert der SR.

Die schlechteste Prognose haben die Frauen mit einem Karzinom G3 und negativem ER und bereits regionalen Lymphknotenmetastasen gezeigt. Die ER-Bestimmung ist aber für die Anwendung in der Routinediagnostik noch nicht ausgereift, solange nicht auch eine Methode am üblicherweise fixierten und histologisch aufgearbeiteten Gewebe möglich ist.

Eine Korrelation zwischen Rezeptorbefund und Tumorstadium war auch bei JERABEK et al. (1983) nicht nachzuweisen. Auch der Tumorzellgehalt ist von Bedeutung, da Bindegewebe sowie entzündliche Zellen und nekrotische Tumormassen infolge eines Verdünnungseffekts die Rezeptorenkonzentration erniedrigen (HANSELMANN und GENTON, 1983).

Hingegen wurde die positive Korrelation zwischen Elastose und ER-Vorkommen mehrmals bestätigt (ROLLAND et al., 1980). Betrachtet man aber im einzelnen Fall den Menstruationsstatus der Patientin und die wichtigsten histologischen Parameter wie An- oder Abwesenheit einer perikanalikulären Elastose und mitotische Aktivität bzw. Malignitätsgrad des Tumors, ergibt sich dann die Möglichkeit die Rezeptoren-Positivität oder -Negativität der Geschwulst in einem Teil der Fälle mit einem hohen Wahrscheinlichkeitsgrad vorauszusagen (KRIEGER et al., 1983).

Dieser Tatsache müßte in allen Fällen, bei welchen eine quantitative Bestimmung der Rezeptoren nicht möglich ist Rechnung getragen werden (HANSELMANN und GENTON, 1983).

IV. Eigene Untersuchungen

1. Patientengut und Untersuchungsmethoden

a) Patientenauswahl

Diese Studie umfaßt 208 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom die im Zeitraum von Juni bis Jahresende 1982 im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin operiert wurden.

Die histologische Beurteilung der Tumoren erfolgte an den Probeexzisaten.

Die pathologisch-anatomischen Diagnosen waren primär im Institut für Pathologie des Klinikums Steglitz erstellt worden und von jedem Tumor korrespondierende Teile des im Schnellschnitt untersuchten Gewebes zur biochemischen Analyse des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR) entnommen worden.

Die Gewebeproben wurden unmittelbar nach der Entnahme eiskühlt in das Institut für Pathologie gebracht, sofort untersucht und die Probe für die biochemische Rezeptoranalyse sofort in das Endokrinologische Labor der Frauenklinik transportiert.

Die Zusammenarbeit zwischen Operateur, Pathologe und Laborarzt erfolgte nach dem in Abbildung 16 verzeichneten Schema.

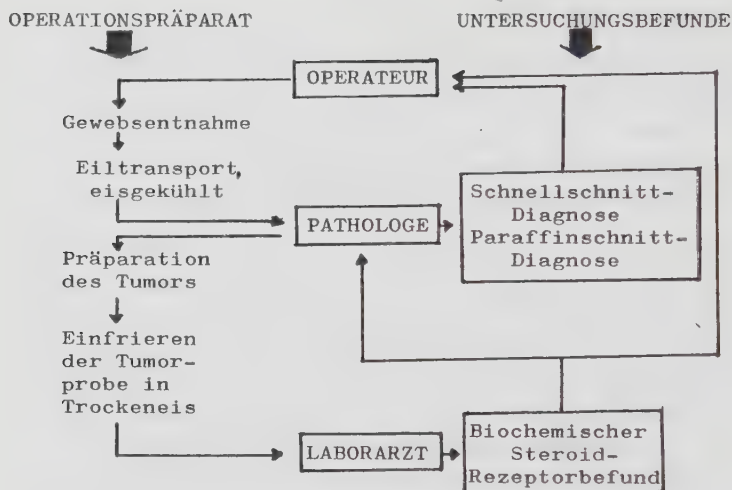


Abb.16: Schema der Zusammenarbeit zwischen Operateur, Pathologe und Laborarzt zur optimalen Abwicklung von Hormonrezeptorbestimmungen im Mammakarzinomgewebe (Nach REMMELE et al., 1982)

Je kürzer das Intervall zwischen Gewebsentnahme und Eintreffen der Probe beim Pathologen ist, desto günstiger ist dies für die biochemische Rezeptorbestimmung. Eine Zeitspanne von 30 min. sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden. Der Laborarzt übermittelt den Steroidrezeptor-Befund unverzüglich sowohl an den Kliniker als auch an den Pathologen.

Nach einer Probeexzision wurde bei 203 Patientinnen eine Mastektomie mit Ausräumung der Axilla durchgeführt.

Bei 2 Kranken war eine Segmentresektion vorgenommen worden, wobei im ersten Fall ein Carcinoma lobulare in situ vorhanden war und im zweiten Fall wurde die Resektion auf Wunsch der Patientin ausgeführt. Bei den übrigen Frauen wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Kranken kein weitergehender operativer Eingriff durchgeführt.

Von den Patientinnen wurden folgende anamnestische Angaben aus der Krankenakte entnommen:

1. Alter.
 2. Familienstand.
 3. Menarche (keine Angaben, vor dem 12., zwischen dem 12. und 16., ab 17. Lebensjahr).
 4. Regelstatus (prä-, peri-, post-menopausal).
 5. Menopauseneintritt (prämenopausal, zwischen 45.-52. Lebensjahr, vor dem 45. Lebensjahr, nach dem 52. Lebensjahr).
 6. Zahl der Partus (Alter bei der ersten Geburt).
 7. Laktation (keine Angaben, nicht, ja).
 8. Zahl der Aborte.
 9. Exogene Hormonzufuhr (keine, Östrogen/Gestagen, Östrogene (Dauer in Jahren)).
 10. Lokalisation des Mammakarzinoms (Seite, Quadrant).
 11. Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen/Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten.
 12. Restmammagewicht.
 13. Erstkarzinom der Mamma (ja, nein).
 14. Andere maligne Tumorenzahl.
 15. Ovariectomie.
 16. Hysterektomie.
 17. Chemotherapie vor Mammakarzinom-Diagnose (nein, ja, vor wieviel Jahren).
 18. Radiatio vor Mammakarzinom-Diagnose (nein, ja, vor wieviel Jahren).
 19. Familiäre Karzinom-Belastung.
 20. Zigarettenrauchen (keine Angaben, nein, unter 20 täglich, über 20 täglich).
 21. Adipositas (nein, ja).
 22. Mastopathie (nein, Grad I, II, III nach PRECHTEL).
- Als Perimenopause wurde die Zeitspanne der ersten 5 Jahre nach der letzten Periode bezeichnet.

b) Histologische Analyse

Die histologische Beurteilung umfaßt neben den Identifikationsdaten untenstehende Punkte, welche zu der Publikation von KRIEGER, W.; PICKARTZ, W.; BROTHERTON, J. und ADAMCZEWSKA, K.: Histomorphologie des Mammakarzinoms und Steroidrezeptorgehalt (in Pathologie 4, 281-284 (1983)) untersucht wurden:

1. Den maximalen Tumordurchmesser angegeben in mm.
2. Die Stärke der drüsigen Differenzierung (1-3, stark:1).
3. Die Kernpolymorphie (1-3, gering:1).
4. Die Kernhyperchromasie und Mitosen nach BLOOM und RICHARDSON (1957) (1-3, gering:1).
5. Die Mitosezahl in 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung.
6. Die Mitoseklasse (0-10 Mitosen:1, 10-30:2, mehr als 30:3).
7. Eine Angabe zum Differenzierungsgrad nach BLOOM und RICHARDSON (1-3, hoch differenziert:1).
8. Zellgröße (1-3, klein:1).
9. Eine Angabe zur Lagerung der Tumorzellen (flächenhaft:1, breitsträngig:2, schmalsträngig:3, einreihig:4).
10. und 11. Die Stärke der granulären bzw. grobstropfigen PAS-Reaktion im Zytoplasma der Karzinomzellen (0-3).
12. und 13. Das Auftreten von Tumornekrosen, unterschieden in großherdig (0 und 1) und kleinherdig (0,1 und 2).
14. Den relativen Anteil intraduktalen Karzinomgewebes eingeteilt in 5 zu schätzende Prozentbereiche (0-20:1, 100:5).
15. Die Stärke der produktiven Fibrose (1-3, gering:1).
16. Die Stärke der produktiven Elastose intratumoral (0-3).
17. bis 19. Die Stärke des entzündlichen Stromainfiltrates (0-3) unterschieden nach der Art der zelligen Zusammensetzung.
20. Vorliegen und Stärke einer tumorösen Gefäßinvasion (0-3).
21. Die Klassifikation des Karzinoms aufgrund der Kriterien WHO (1981).

Die Angaben wurden nach dem pTNM-System und der WHO histologischen Klassifikation (1981) ausgewertet, wobei bei der Mastopathie die PRECHTEL-Unterteilung (1975) berücksichtigt wurde.

c) Rezeptorbestimmung

Es müssen minimal 300 mg, besser 500 mg Karzinomgewebe zur Testung zur Verfügung stehen. In einigen Fällen von kleinen Mammakarzinomen konnte wegen der geringen verfügbaren Tumorgewebsprobe nur der ER festgestellt werden. In allen Fällen wurde der ER ermittelt und bestimmt nur bei 174 der PR. Das Karzinomgewebe war sofort nach der bioptischen Entnahme also in nativem Zustand auf Eisstückchen gekühlt worden. In diesem Zustand waren die Proben der Untersuchungsstelle zugeführt worden. Das Einfrieren ist wegen der Thermolabilität der Rezeptoren notwendig. Der ER und der PR wurden im Zytosol bestimmt (ZAVA et al., 1982) unter Verwendung von 2,4, 6,7-³H (100 Ci/mmol (Amersham)), bzw. Promegestone (17-alpha-Methyl-³, 87 Ci/mmol (New England Nuclear)). Die Präparation des Zytosols erfolgte in Tris-Puffer durch Gewebszerkleinerung, Zentrifugation und anschließende Verdünnung auf 1,0-1,5 mg Protein/ml. Das Eiweiß wurde mit der Lowry-Methode bestimmt (LOWRY et al., 1951). Nach Inkubation über Nacht wurden gebundene und nicht gebundene Steroide nach Zusatz der Dextran-coated-charcoal-Lösung getrennt. Die Auswertung erfolgte mittels eines Scatchard-Plots durch einen Wang-Computer. Ein Wert von mindestens 11 fmol/mg Zytosolprotein wurde als ER+ bzw. PR+ gewertet.

d) Statistische Methoden

Die gesammelten klinischen, morphologischen und biochemischen Daten wurden mit einem Siemens-BS 2000-Rechner erfaßt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des SPSS-Systems. Um eine deskriptive Datenübersicht zu erhalten, wurden Medianwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Häufigkeitstabellen erstellt.

Es wurde für die entsprechenden Variablen der Chi-Quadrat-Test und der Kolmogoroff-Smirnoff-Test durchgeführt und die lineare Regressionen ermittelt. Bei Variablen stetiger Daten wurde der Kolmogoroff-Smirnoff-Test und bei Klassenbildungen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Eine Signifikanz wurde für ein $p < 0,05$ angenommen.

2. R e s u l t a t e

Zweck der vorliegenden Arbeit war, herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß verschiedene klinische und morphologische Daten von Frauen mit Mammakarzinomen mit Vorhandensein und Zahl von regionären (axillären) Lymphknotenmetastasen in Relation gebracht werden können.

a) Abhängigkeit von klinischer Daten

Im untersuchten Kollektiv schwankt das Lebensalter zwischen 29 und 84 Jahre.

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs beträgt 58 Jahre.

Eine Alterscharakterisierung der Patientinnen ist in den Abbildungen: 17, 18 und 19 dargestellt.

Das Lebensalter der untersuchten Patientinnen wurde in 4 Altersgruppen unterteilt (Abbildung 17):

- bis 40 Jahre,
- von 41 bis 50 Jahre,
- von 51 bis 60 Jahre und
- über 60 Jahre.

Die Mammakarzinomträgerinnen über 50 Jahre machen 68,3 % des Kollektivs aus, Frauen im Alter bis zu 50 Jahren repräsentieren entsprechend 31,7 %.

Das zahlreichste Vorkommen des Mammakarzinoms liegt in der Altersgruppe über 60 Jahre (44,7 %).

Gleichzeitig ist auf der Abbildung 17 das Altersverhältnis der Patientinnen mit und ohne axillären Lymphknotenbefall angegeben.

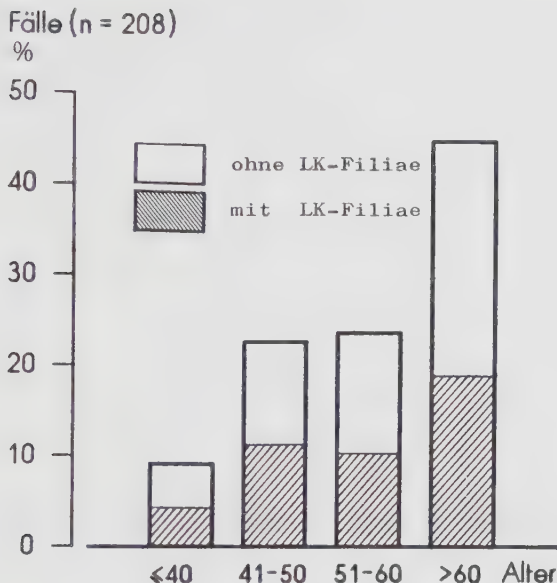


Abb.17: Prozentuale Altersverteilung der Mammakarzinompatientinnen mit Berücksichtigung des Lymphknotenbefalls

Die Mammakarzinomträgerinnen wiesen in den verschiedenen Altersstufen folgende Belastung mit axillären Lymphknotenmetastasen auf:

- in der Gruppe bis 40 Jahre 52,6 %,
- in der Gruppe von 41 bis 50 Jahre 51,1 %,
- in der Gruppe von 51 bis 60 Jahre 44,9 % und
- über 60 Jahre 41,9 %.

Hierbei ist bemerkenswert, daß der axilläre Lymphknotenbefall beim steigenden Lebensalter bedeutend sinkt.

Eine genauere Altersverteilung geht aus Abbildung 18 hervor, in welcher die Kurve mit dem Alter je 5 Jahre bezeichnet ist. Diese Unterteilung zeigt eine Altersspitze in der Gruppe vom 51.bis 55.und die zweite etwas höhere vom 71.bis 75. Lebensjahr.

Fälle (n=208)

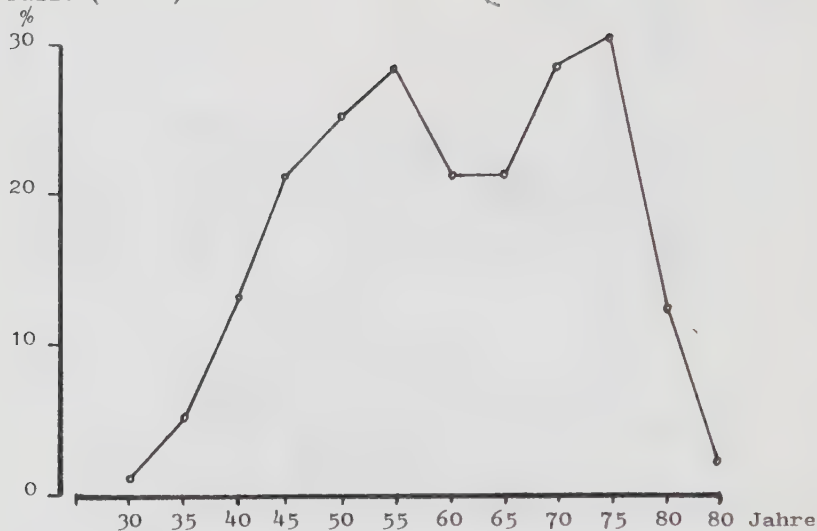


Abb.18: Lebensjahre der Mammakarzinomträgerinnen in 5-jähriger Unterteilung

Fälle (n = 208)

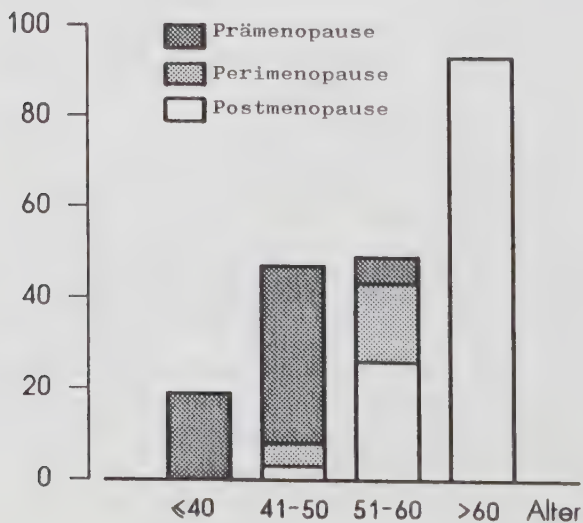


Abb.19: Verteilung der 208 Mammakarzinomfälle in Altersgruppen und Regelstatus

59 Patientinnen (28,4 %) befanden sich in der Prämenopause, 27 (13 %) in der Perimenopause und 122 (58,7%) in der Postmenopause (Abb.19).

Die Inzidenzrate der Mammakarzinome in den verschiedenen Quadranten der Brustdrüse ergibt die Abbildung 20.

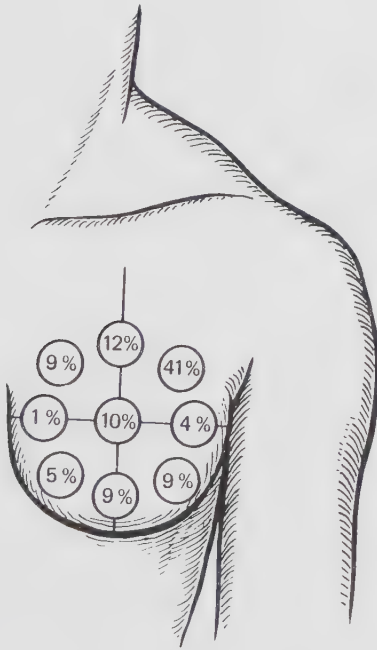


Abb.20: Lokalisation der Mammakarzinome des eigenen Untersuchungsgutes

Ein deutlich gehäuftes Auftreten des Mammakarzinoms besteht in den oberen äußeren Quadranten (41 %).

Bei den im äußeren Teil der Mamma lokalisierten 105 Tumoren (50,5 %) fanden sich bei 52,4 % Metastasen in den axillären Lymphknoten, dagegen wiesen die 103 (49,5 %) in der medialen und inneren Brustdrüse gefundenen Tumoren lediglich in 38,8 %

axilläre Lymphknotenmetastasen auf, dies ergibt für das gewählte Niveau einen signifikanten Zusammenhang ($p > 0,05$). Bei 3 Fällen (1,5 %) bestand von Beginn an ein doppelseitiger Befall der Brustdrüsen, bei 15 Frauen (7,2 %) handelte es sich um ein zweites Mammakarzinom bei bereits früher diagnostizierten (und operierten) Karzinom in der kontralateralen Mamma.

Eine Darstellung des Zeitraumes vom Primär- zum Sekundärbefall zeigt die Tabelle 14.

Tab.14: Zeitraum vom Primär- zum Sekundärbefall des Mammakarzinoms

	Total	bis 1 Jahr n/%	1-5 Jahre n/%	5 Jahre n/%
Sekundärmammakarzinom	15	5/33,3	6/40	4/26,7

Bei der Gegenüberstellung der Gruppen mit primären und sekundären Karzinomen wurden weder signifikante Korrelation mit den Lymphknotenmetastasen noch mit klinischen und morphologischen Daten gefunden.

Im Gesamtkollektiv fanden sich 24 (11,5 %) ledige und 18 $\frac{1}{2}$ (88,5 %) verheiratete Frauen. Bei ledigen Frauen wurde ein deutlich höherer Befall von Lymphknotenmetastasen festgestellt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0272$).

Das Menarchealter der Mammakarzinompatientinnen liegt bei:

- 6,3 % vor dem 12. Lebensjahr,
- 83,7 % zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr,
- 10 % nach Vollendung des 16. Lebensjahres.

Für diese Gruppe ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit ausgewerteten klinischen und morphologischen Daten.

Die Auswertung des Regelstatus ergab folgende Verteilung:

- 28,4 % prämenopausal,
- 13,0 % perimenopausal und
- 58,6 % postmenopausal.

Das Eintreten der Menopause erfolgte:

- bei 26 Frauen (17,4 %) vor dem 45. Lebensjahr,
- bei 29 Frauen (19,6 %) nach dem 52. Lebensjahr und
- bei 94 Frauen (63,0 %) zwischen dem 45. und 52. Lebensjahr.

137 der Patientinnen (65,9 %) hatten Kinder geboren, davon:

- 46,0 % jeweils eine Geburt,
- 44,5 % zwei oder drei und
- 9,5 % mehr als drei Geburten.

Bei der Unterteilung des Gesamtkollektivs in Partusgruppen:

1. 0 und 1 Geburt,
2. mehr als 1 Geburt

ergibt sich bei der ersten Gruppe ein signifikant häufigerer Befall der axillären Lymphknoten ($p < 0,05$).

Gestillt hatten nur 111 Frauen (81 %). Eine Erhebung der Stillzeit war nicht möglich.

Bei Korrelation der Frauen mit und ohne Laktation mit der Progesteronrezeptorkonzentration fiel eine deutlich höhere Konzentration der PR (fmol/mg Protein, $p=0,0426$) sowie ein niedriger aber nicht signifikanter Befall der axillären Lymphknoten bei Frauen, die gestillt hatten, auf.

Das Alter bei der Erstgeburt betrug:

- bei 115 Frauen (84 %) weniger als 30 Jahre,
- bei 17 Frauen (12,4 %) zwischen 30 und 35 Jahren,
- bei 3 Frauen (2,2 %) zwischen 35 und 40, und
- bei 2 Frauen (1,4 %) mehr als 40 Jahre.

Abortus hatten 75 Frauen davon:

- 72 (34,6 %) ein bis dreimalig,
- 3 (1,4 %) mehr als dreimal.

Weder Lebensjahr bei Erstgeburt noch Auftreten und Zahl der Aborte ergaben eine signifikante Korrelation mit den ausgewerteten klinischen und morphologischen Daten.

Zum Zeitpunkt der Operation befanden sich 56 Patientinnen (26,9 %) unter hormoneller Therapie, 30 (14,4 %) benutzten

Ovulationshemmer und 26 (12,5 %) wurden wegen klimakterischer Beschwerden mit Östrogenen behandelt.

Bei den Ovulationshemmer einnehmenden Frauen wurde eine höhere aber nicht statistisch signifikante Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Bei 26 dieser Frauen (46,4 %) war der ER im Karzinomgewebe positiv (zwischen 11 und 2220 fmol/mg Protein) und bei 10 (17,8 %) war der PR positiv (zwischen 11 und 300 fmol/mg Protein).

Die Korrelation zwischen den axillären Lymphknotenmetastasen und Steroidrezeptorstatus des Tumorgewebes bei den unter Hormontherapie stehenden Patientinnen zeigt die Tabelle 15 ($p < 0,05$).

Tab.15: Steroidrezeptorstatus, Zahl und Prozentsatz der Fälle mit axillären Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit hormoneller Therapie ($p < 0,05$)

(n=56)	ER+		ER-		PR+		PR-	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
ohne LK-Filiae	14	53,8	14	46,7	4	40	25	54,3
mit LK-Filiae	12	46,2	16	53,3	6	60	21	45,7
Zusammen	26	100,0	30	100,0	10	100	46	100,0

Bei Analyse der Beziehung zwischen exogener Hormonzufuhr und Altersgruppen (40; 41-50; 51-60 und über 60 Jahre) wurde festgestellt, daß Frauen in der Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren signifikant häufiger (50 %) Ovulationshemmer und Frauen von 51 bis 60 Lebensjahr (58 %) Östrogenpräparate einnehmen ($p=0,0000$).

Bei 7 der 20 beidseitig ovariectomierten Frauen wurde die Ovariectomie vor der Menopause durchgeführt.

Alter dieser Frauen bei Ovariectomie, bei Mammakarzinomoperation, Rezeptorstatus und Angaben über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zeigt die Tabelle 16.

Tab.16: Aufschlüsselung der Mammakarzinompatientinnen bei denen die beidseitige Ovariectomie vor Eintreten der Menopause durchgeführt wurde

Lfd. Nr.	A l t e r		Zeitspanne zwischen Ovariectomie u. Mamma-Ca- Operation	ER	PR	Lymph- knoten- meta- stasen
	bei Mam- makarzi- nomope- ration	bei Ova- rekto- mie				
1.	63	35	28	-	-	0
2.	60	41	19	+	-	+
3.	52	43	9	-	-	+
4.	59	44	15	-	-	+
5.	61	46	15	-	-	+
6.	53	46	7	-	-	+
7.	70	46	24	+	-	0
	$\bar{x}$ 59,7	$\bar{x}$ 43	$\bar{x}$ 16,7	2 Fälle ER+ 28,6 %	-	5 Fäl- le 71,4 %

Die kürzeste Zeitspanne nach der Ovariectomie bis zur Diagnose des Mammakarzinoms betrug 7, die längste 28 Jahre.

Nur bei 2 dieser Patientinnen war das Karzinom ER+ und der PR im Tumorgewebe dieser Frauen war in allen Fällen negativ.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv in dem bei 47,7 % axilläre Lymphknotenmetastasen gefunden wurden, zeigte sich ein höherer Prozentsatz (71,4 %) mit axillären Lymphknotenmetastasen bei den doppelseitig ovariectomierten Frauen. Bei einer Patientin, deren Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahre durchgeführt war, wurden keine axillären Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Bei 37 des Gesamtkollektivs (17,8 %) war bereits früher eine Hysterektomie durchgeführt worden. In dieser Gruppe war eine höhere Tendenz zum Befall der axillären Lymphknoten aber nicht signifikant beobachtet worden.

Bei 16 Frauen (7,7 %) war bereits eine Radiatio durchgeführt worden, davon in 11 Fällen wegen vorherigen Mammakarzinom und in 5 Fällen wegen anderer Karzinome.

Bei einer Patientin war bereits vor 3 Jahren wegen eines Mammarkarzinoms eine Chemotherapie erfolgt.

In der familiären Anamnese des Gesamtkollektivs fanden sich bei 22 Frauen (10,6 %) Verwandte ersten Grades mit Mammarkarzinomen und bei 46 Frauen (22,1 %) Verwandte ersten Grades mit Malignomen anderer Organe.

Bei beiden dieser Gruppen wurde eine größere Zahl des axillären Lymphknotenbefalls, jedoch ohne statistischer Signifikanz, festgestellt.

Im Gesamtkollektiv wurden drei Gruppen in Abbildung 21 unterschieden:

1. ohne familiäre Karzinombelastung (140 Fälle),
2. mit familiäre Mammarkarzinombelastung (22 Fälle) und
3. mit familiäre Karzinombelastung anderer Organe (46 Fälle).

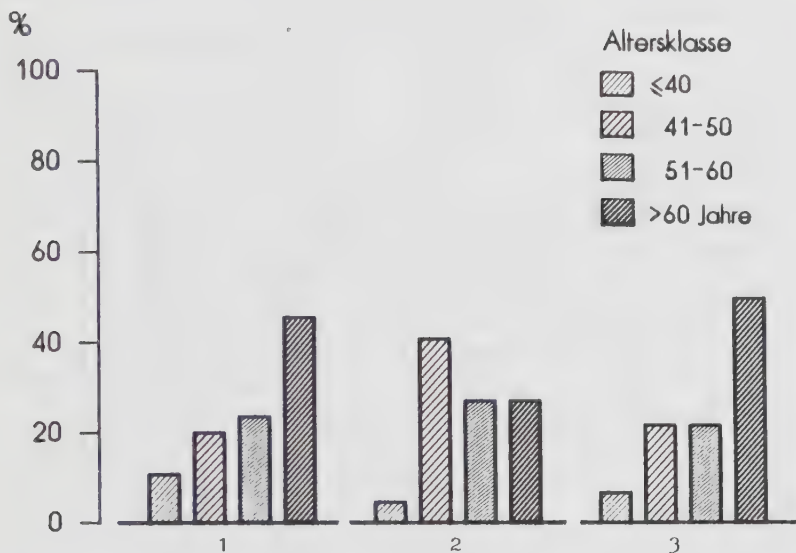


Abb.21: Korrelation zwischen dem Mammakarzinom in verschiedenen Altersgruppen und familiärer Karzinombelastung

Aus dieser Darstellung geht hervor, daß bei den Patientinnen mit nachgewiesener familiärer Mammakarzinomdisposition die Erkrankung in einer jüngeren Altersgruppe erfolgte (40,9 % in der Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren), diese Häufung ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die Rauchgewohnheiten der Patientinnen wurde entsprechend dem täglichen Zigarettenverbrauch unterteilt. Dabei ergibt sich ein signifikant höherer Zigarettenkonsum der Frauen zwischen 51 und 60 Jahren und der niedrigste in der Altersgruppe unter 40 Jahren ($p=0,0238$).

Der Prozentsatz der Patientinnen mit Adipositas beträgt 19,7%. Die Korrelation zwischen adipösen und nicht adipösen Patientinnen mit den überprüften klinischen und morphologischen Daten ist nicht signifikant.

b) Abhängigkeit von morphologischen Daten

Die Bestimmung der Tumorgroße erfolgte am Operationspräparat durch den Pathologen.

Der durchschnittliche maximale Tumordurchmesser betrug 22,37 mm.

3,4 % aller Tumoren besaßen einen Durchmesser bis 10 mm, weitere 38,9 % waren maximal 20 mm groß und 26 (12,5 %) wiesen einen Durchmesser von mehr als 30 mm auf.

Die Aufschlüsselung der maximalen Karzinomdurchmesser des Gesamtkollektivs gibt die Abbildung 22 wieder.

Alle abladierten Mammae sind in Gruppen bis zu 500 g und über 500 g unterteilt. Das Mittelgewicht der entfernten Brustdrüsen betrug 436,8 g.

Fälle (n = 208)

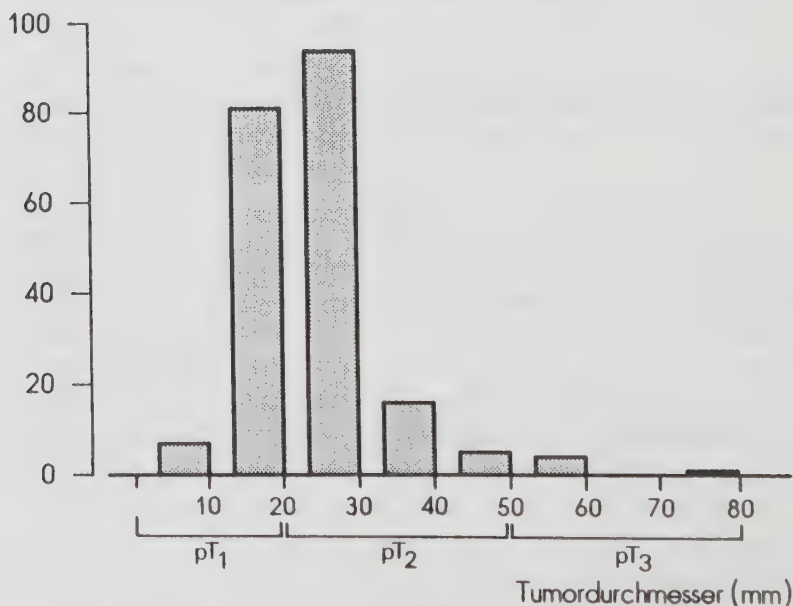


Abb.22: Tumordurchmesser des Mammakarzinoms

Die Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Mammagewicht zeigt die Abbildung 23.

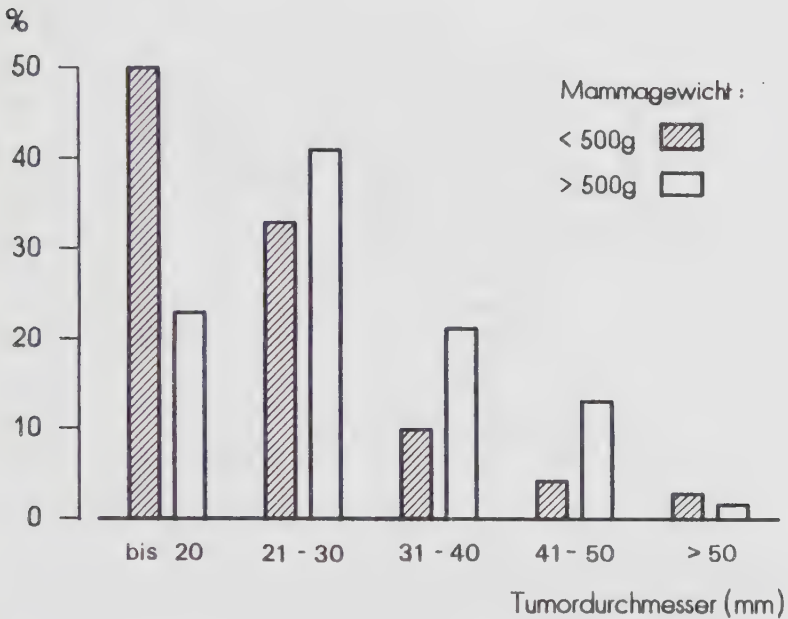


Abb.23. Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Mammagewicht

In Mammæ unter 500 g, in denen 71 % (142 Fälle) aller Mamma-karzinome auftreten, dominieren Befunde von kleineren Karzinomen (50 % bis 20 mm - 71 Fälle). Bei den über 500 g wiegenden Mammæ (61 Fälle) fanden sich häufiger Karzinome mit größeren Durchmessern (41 % zwischen 21 und 30 mm - 25 Fälle).

Das Verhältnis der Tumorgröße zum Mammagewicht ist signifikant ($p=0,0043$).

Mit zunehmender Tumorgröße steigt der Befall der axillären Lymphknoten deutlich und signifikant an ($p=0,0001$ u. Abb24) dabei nimmt der axilläre Lymphknotenbefall nicht kontinuierlich, sondern sprunghaft in den verschiedenen pT-Stadien zu.

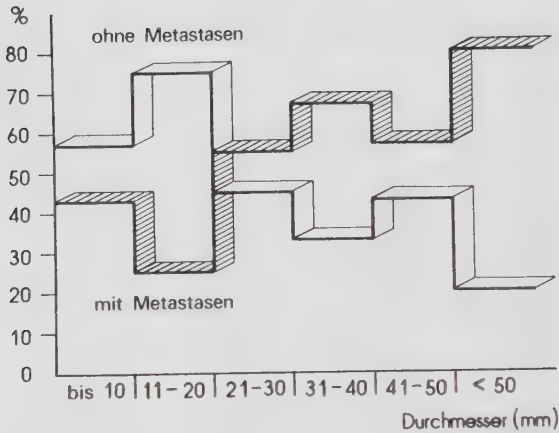


Abb.24: Bedeutung der Tumorgroße (mm) für die Häufigkeit axillärer Lymphknotenmetastasen ($p=0,0001$)
Fälle

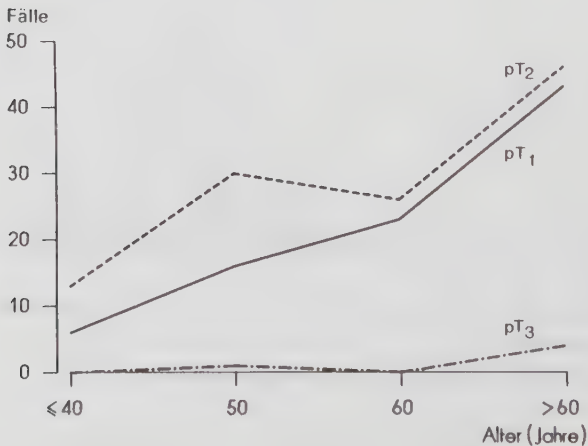


Abb.25: Abhängigkeit zwischen Tumorgöße (pT-Stadien) und Altersklasse

Ebenfalls mit zunehmendem Mammagewicht erhöht sich deutlich und signifikant die Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen ($p < 0,05$).

Die Abhängigkeit zwischen Tumorgröße (pT-Stadien) und Alter zeigt die Abbildung 25.

Sämtliche Lymphknoten des axillären Fettgewebes wurden histologisch untersucht.

Je nach Zahl der tumorbefallenen Lymphknoten wurden drei Gruppen gebildet: I:0, II:1-3, III:mehr als drei Lymphknoten mit Karzinometastasen. Die Zahl der untersuchten Lymphknoten lag im Mittel bei 7,95, im Durchschnitt waren 4,36 Lymphknoten tumorbefallen.

Im Kollektiv der Karzinome mit axillärem Lymphknotenbefall besteht kein Unterschied zwischen ER+ und ER- Karzinomen und auch nicht zwischen PR+ und PR- Tumoren (Tab.17).

Tab.17: Frequenz der Lymphknotenmetastasen bei Steroidrezeptorstatus

ER u. PR Konzentration in fmol/mg Protein	ER+		ER-		PR+		PR-	
	Z a h l d e r F ä l l e							
	To- tal	mit LK Filiae n/%	To- tal	mit LK Filiae n/%	To- tal	mit LK Filiae n/%	To- tal	mit LK Filiae n/%
0			110	53/48,2			130	62/47,7
11 - 20	27	8/29,6			7	2/28,6		
21 - 100	50	27/54			21	13/61,9		
über 100	21	7/33,3			16	8/50,0		
Insgesamt	98	42/42,9	110	53/48,2	44	23/52,3	130	62/47,7
n.s.					n.s.			

Auftreten und Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Zahl der untersuchten Lymphknoten stellt die Tabelle 18 dar. Die Zahl der Fälle mit Lymphknotenmetastasen und die Zahl der tumorbefallenen Lymphknoten nimmt mit der Zahl der untersuchten Lymphknoten zu.

Tab.18: Nachweis und Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Zahl der untersuchten Lymphknoten

Z a h l			Zahl der Fälle mit:1,2,3 u.mehr tumorhaltigen Lymphknoten			
der axillären Lymphknoten	der Fälle	der Fälle mit LK-Metastasen n/%	1 LK-Filiae	2 LK-Filiae	3 LK-Filiae	über 3 LK-Filiae
<5	32	10/31,25	7	2	1	-
5-10	127	59/46,5	24	11	7	17
11-20	37	24/64,9	2	1	3	18
> 20	3	2/66,6	-	-	-	2
Insgesamt	199	95/47,7	33	14	11	37
p < 0,05						

Eine Zusammenfassung der vorher hervorgehobenen statistisch signifikanten Korrelationen zwischen klinischen sowie morphologischen Daten und axillären Lymphknotenmetastasen gibt die Tabelle 19.

Eine weitere Erläuterung der signifikanten Abhängigkeit zwischen Lymphknotenbefall und den histologischen Kriterien ist in Tabelle 20 dargestellt.

Hochdifferenzierte Tumoren sind im Verhältnis zu den niedriger differenzierten Krebsen seltener mit mehr als 3 Lymphknoten befallen ($p=0,0272$).

Noch höher ist statistisch signifikant die Korrelation zwischen axillärer Lymphknotenfiliae und Mitoseklassen($p=0,0062$).

Sämtliche andere untersuchten Zusammenhänge zwischen axillärer Lymphknotenmetastasen und histologischen sowie morphologischen Daten sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tab.19: Positiver Zusammenhang zwischen axillärer Lymphknotenmetastasen und klinischen sowie morphologischen Daten

n/%		Zahl der Fälle mit: 0, 1-3 und mehr tumorhaltigen Lymphknoten		
		0 LK-Filliae	1-3 LK-Filliae	> 3 LK-Filliae
Familienstand: ledig		10	5	9
verheiratet		41,7	20,8	37,5
		103	53	28
		56	28,8	15,2
				p=0,0272
Partus: 0 + 1		65	69	
>2		48,5	51,5	
		48	26	
		65,9	35,1	
				p < 0,05
Lokalisation: lateral		50	63	
zentral u. medial		44,2	55,8	
		55	40	
		57,9	42,1	
				p < 0,05
Mammagewicht: 0 bis 500 g		5	0	
		81	61	
>500 g		57	43	
		27	34	
		44,3	55,7	
				p < 0,05
Tumor- bis 20 mm pT ₁	durchmesser	65	15	8
		73,2	17,0	9,1
21-50 mm pT ₂		47	42	26
		40,9	36,5	22,6
>50 mm pT ₃		1	1	3
		20	20	60
				p=0,0001
Unter- <5	suchte Lymphknoten- zahl	22	10	
		68,8	31,2	
5-10		68	59	
		53,5	46,5	
11-20		13	24	
		35,1	64,9	
> 20		1	2	
		33,3	66,7	
				p < 0,05

Tab.2o: Nächtsfolgender positiver Zusammenhang zwischen axillärer Lymphknotenmetastasen und Differenzierungsgrad

n/%	Zahl der Fälle mit: 0, 1-3 und mehr tumorhaltigen Lymphknoten			
	0 LK-Filiae	1-3 LK-Filiae	> 3 LK-Filiae	
Drüsige Diff.:stark	10	9	1	p=0,0603 n.s.
	<u>50</u>	<u>45</u>	<u>5</u>	
mäßig	<u>x</u>	<u>x</u>	<u>x</u>	
gering	74	38	33	
	51,4	26,4	22,2	
Pleomorphie: gering	26	2	4	p=0,0106
	<u>81,3</u>	<u>6,3</u>	<u>12,5</u>	
mäßig	60	48	28	
	<u>47,6</u>	<u>33,1</u>	<u>19,3</u>	
stark	x	x	x	
Hyperchromasie:gering	46	18	6	p=0,0615 n.s.
	<u>65,7</u>	<u>25,7</u>	<u>8,6</u>	
mäßig	<u>x</u>	<u>x</u>	<u>x</u>	
stark	36	22	20	
	46,2	28,2	25,6	
Mitoseklasse: I	64	25	8	p=0,0062
	<u>66</u>	<u>25,8</u>	<u>8,2</u>	
II	<u>x</u>	<u>x</u>	<u>x</u>	
III	25	15	14	
	46,3	27,7	26	
Grading: I	36	13	3	p=0,0272
	<u>69,2</u>	<u>25</u>	<u>5,8</u>	
II	<u>x</u>	<u>x</u>	<u>x</u>	
III	32	20	19	
	45,1	28,1	26,8	

Für die Frauen in der Prä- und Perimenopause ergibt sich eine deutlich höhere Inzidenz der karzinombegleitenden Mastopathie (Grad I und II) verglichen mit postmenopausalen Frauen des Kollektivs ($p=0,0112$).

Bei Korrelation des karzinombegleitenden Mastopathiegrades nach PRECHTEL in Abhängigkeit mit dem histologischen Differenzierungsgrad nach BLOOM und RICHARDSON ergibt sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang ($p=0,0166$), bei Frauen mit Mastopathie Grad III sind hoch differenzierte Karzinome, bei Frauen ohne Mastopathie niedrig differenzierte Karzinome signifikant gehäuft (Tab.22).

Tab.22: Beziehung zwischen karzinombegleitender Mastopathie und histologischem Grading ($p=0,0166$)

Differenzierungsgrad	Fälle ohne Mastopathie n/%	Fälle mit Mastopathie		Zusammen n/%
		Grad I u. n/%	Grad III n/%	
I	14/18,9	27/23,5	11/57,9	52/25
II	34/46	45/39,1	6/31,6	85/40,9
III	26/35,1	43/37,4	2/10,5	71/34,1
Zusammen	74/35,6%	115/55,3%	19/ 9,1%	208/100 %

Die prozentuale Inzidenz verschiedener histologischer Typen der WHO-Klassifikation (1981) ist in Abbildung 26 aufgeführt. Etwa 80 % sämtlicher Karzinome wurden als invasiv-duktral klassifiziert.

Eine Aufschlüsselung über Tumorbefall axillärer Lymphknoten und der jeweilige Steroidrezeptorstatus ist in Tabelle 23 dargestellt.

HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

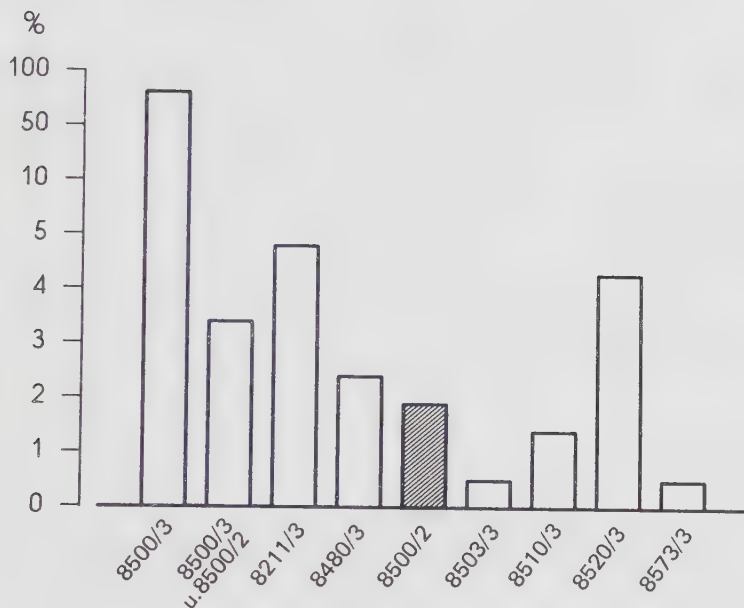


Abb.26: Prozentuale Inzidenz verschiedener histologischer Typen der WHO-Klassifikation (1981)

Tab.23: Histologische Typen der Mammakarzinome, Zahl und Prozentsätze der Tumoren und Lymphknotenmetastasen, ER+ und PR+Fälle (insgesamt und mit LK-Filiale)

Histologischer Typ	Zahl der Fälle	Fälle mit LK-Filiale		ER+		PR+	
		n	%	Fälle n	mit Filiale n/%	Fälle n	mit Filiale n/%
nicht invasiv- duktal ICD-0:8500/2	4	1	25	-	-	-	-
invasiv duktal ICD-0:8500/3	168	80	47,5	79	34/42,5	35	18/51,4
invasiv duktal m.präd. intra- dukt. Anteil ICD-0:8500/3 u.8500/2	7	3	42,9	3	1	2	1
invasiv lobul ICD-0:8520/3	9	5	55,6	4	2	2	1
muzinös ICD-0:8480/3	5	2	40	3	2	2	1
medullär ICD-0:8510/3	3	1	33,3	-	-	-	-
papillär ICD-0:8503/3	1	0	0	1	-	-	-
tubulär ICD-0:8211/3	10	3	30	7	3	3	2
apokrin ICD-0:8573/3	1	0	0	1	-	-	-
Insgesamt	208	95	45,7	98	42/42,8	44	23/52,3

Bei den ER+Karzinomen fanden sich weniger Fälle mit axillären Lymphknotenmetastasen (42,8 %) als in der Gruppe der PR+Patientinnen, in welcher axilläre Lymphknotenfiliae in 52,3 % der Kranken gefunden wurden.

Nicht-invasive duktale Karzinome fanden sich im eigenen Krankenmaterial 4 mal (1,9 %), bei einem Fall wurde eine einzelne Metastase in einem axillären Lymphknoten gefunden.

Sämtliche als intraduktal beurteilten Milchgangskarzinome waren ER- und PR-, gleiches gilt für die medullären Karzinome.

Werden die untersuchten Karzinome nach ihrem histologischen Malignitätsgrad (BLOOM und RICHARDSON) eingestuft, so ergibt sich folgende Aufteilung:

- Grad I : 25 %,
- Grad II : 40,9 % und
- Grad III : 34,1 %.

Die Korrelation der Malignitätsgrade mit verschiedenen histo-morphologischen Tumorparamater ergibt eine hohe Interpendenz einiger Merkmale (Tabelle 24).

Kleinere Tumoren (pT₁) zeigen relativ häufiger den Differenzierungsgrad I und größere am häufigsten den Differenzierungsgrad III, was in Abbildung 27 festgehalten ist.

Bei der Unterteilung der Patientinnen in Steroidrezeptor positive und negative Gruppen und Korrelation derselben mit dem Differenzierungsgrad wurde eine statistische Signifikanz festgestellt.

Die Steroidrezeptor-positive Tumoren waren wesentlich niedriger differenziert als die Steroidrezeptor-negative Karzinome.

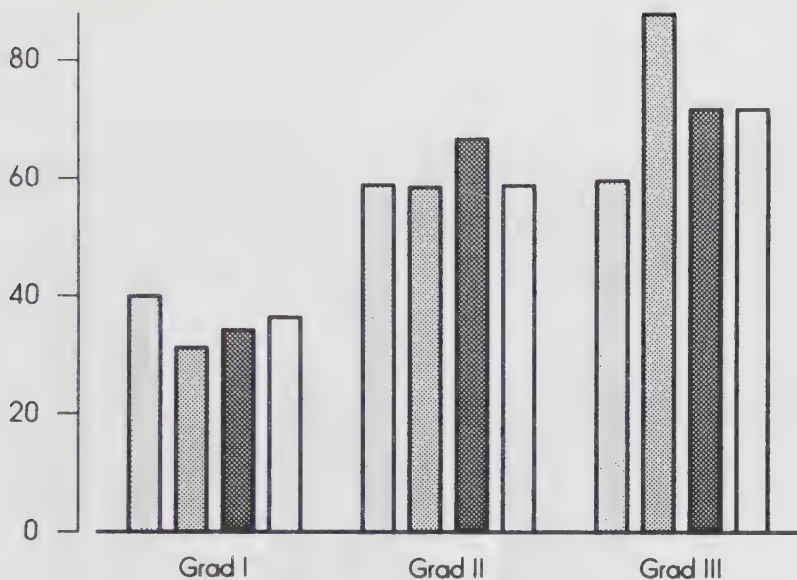
Bei Patientinnen deren Mammæ mehr als 500 g wogen fand sich häufiger der Differenzierungsgrad III als bei Karzinomträgerinnen mit kleineren Tumoren (Tabelle 24).

Tab.24: Beziehung zwischen Tumor-Grading und morphologischen und biochemischen Parameter (statistisch signifikant)

n=208	Histologischer Grading nach BLOOM und RICHARDSON		
	I	II	III
Zellgröße			
klein	30	16	9
mittelgroß	x	x	x
groß	1	10	29
			p=0,0000
Zell-Lagerung			
flächenhaft u. breitsträngig	7	14	35
schmalsträngig u. einreihig	45	71	30
			p=0,0000
Kleinherdige Nekrose			
keine	40	40	21
kleinherdige vereinz.	x	x	x
kleinherdige diss.	7	15	31
			p=0,0000
Großherdige Nekrose			
nicht vorhanden	50	84	52
vorhanden	2	1	19
			p=0,0000
Elastose			
keine u. gering	19	44	50
mittelgroß u. stark	33	41	21
			p < 0,001
Lymphozytäres Stroma - Infiltrat			
fehlend und gering	50	71	47
mittelgroß u. stark	2	14	24
			p < 0,001
Tumordurchmesser			
pT ₁	33	35	20
pT ₂₋₃	19	50	51
			p < 0,05
Mammagewicht			
0	2	3	0
bis 500 g	41	59	42
> 500 g	9	23	29
			p=0,0363
Lymphknoten-Metastasen			
0	36	45	32
1-3	x	x	x
> 3	3	15	19
			p=0,0272
Östrogenrezeptorstatus			
ER-	24	40	46
ER+	28	45	25
			p < 0,05
Progesteronrezeptorstatus			
PR-	23	58	49
PR+	17	14	13
			p < 0,05

%(pT_{2-3})

- 131 -



%(pT_1)

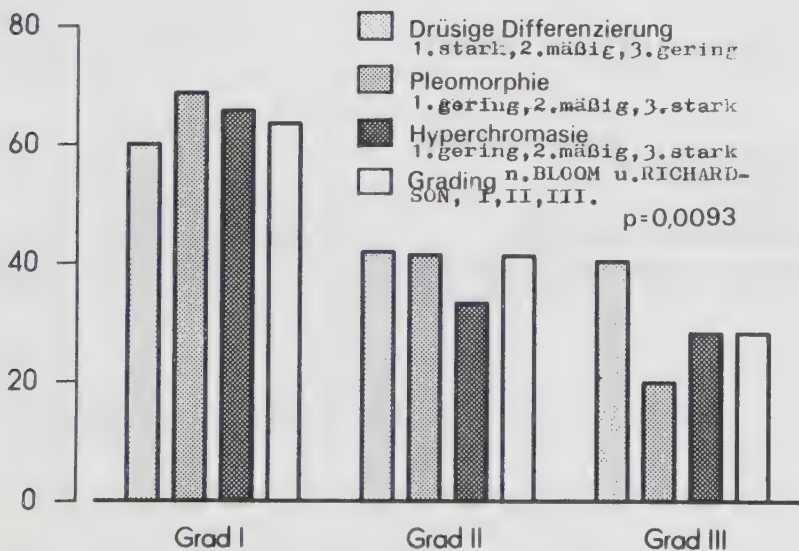


Abb.27: Abhängigkeit zwischen Tumordurchmesser und Differenzierungsgrad

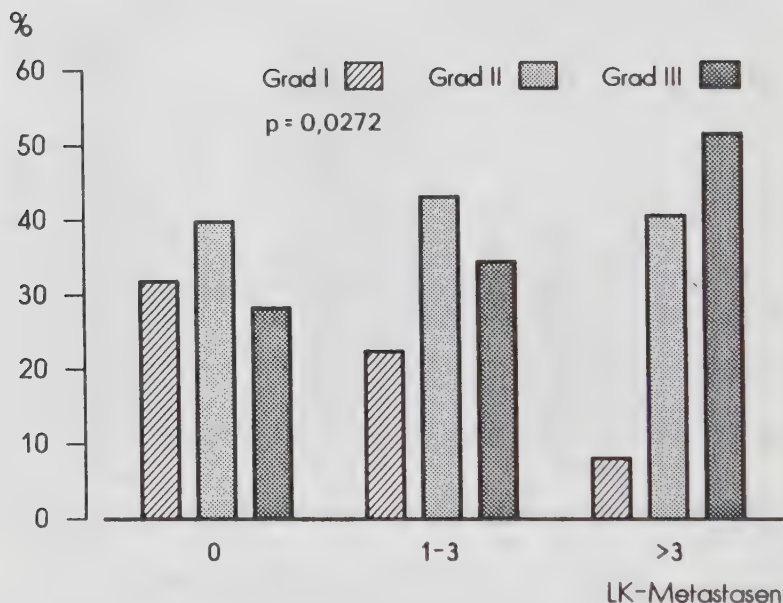


Abb.28: Korrelation zwischen histologischen Grading und Lymphknotenbefall

Unter den Geschwülsten mit mehr als 3 Metastasen ist der Differenzierungsgrad III deutlich häufiger (Abbildung 28) als in Tumoren ohne axillären Lymphknotenmetastasen ($p=0,0272$).

In 97 der Karzinome (46,6 %) findet sich eine niedrige Mitoseklasse (0-10/10 Gesichtsfelder bei 400-facher Vergrößerung), in 57 (27,4 %) eine mittlere Mitosefrequenz (11-30 Mitosen) und in 54 Tumoren (26 %) ist die Mitosefrequenz hoch (mehr als 30).

Im untersuchten Kollektiv beträgt die durchschnittliche Mitosezahl 19,84.

Die Tumoren mit geringer Mitosezahl sind häufiger ER+ als solche mit zahlreichen Zellteilungen (Abbildung 29).

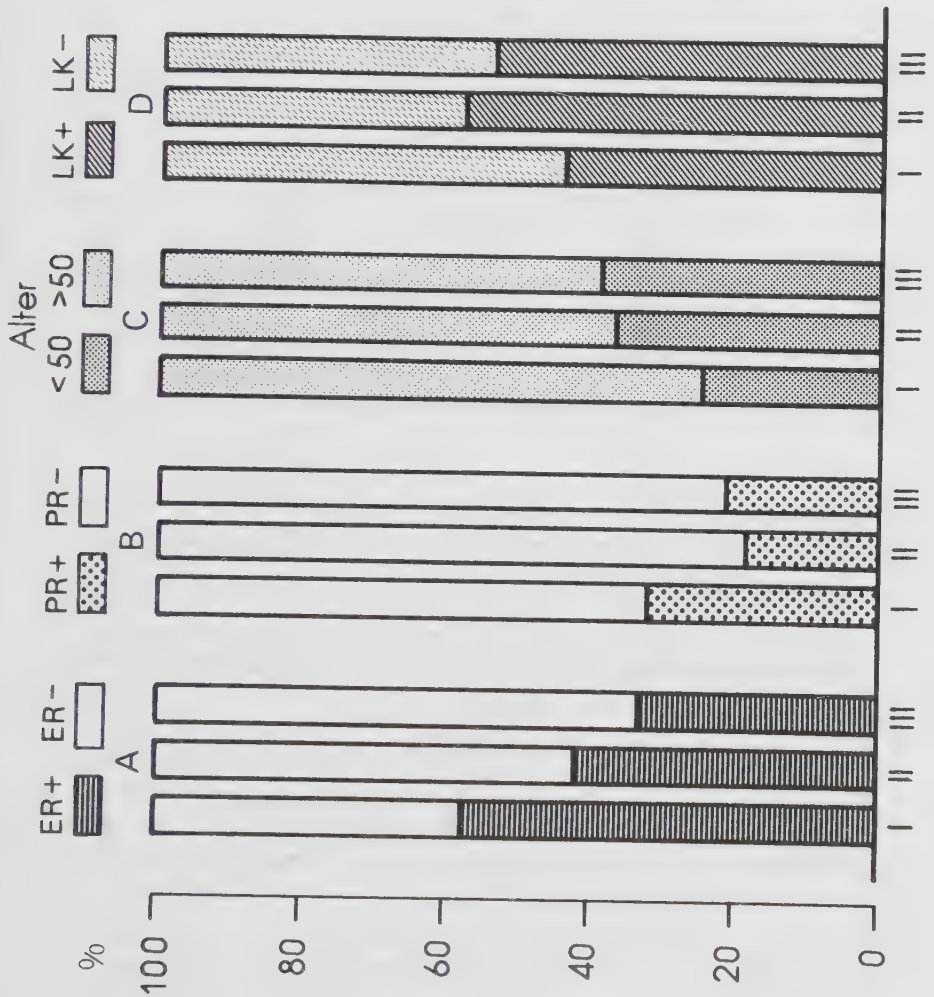


Abb. 29. Aufschlüsselung des Steroidrezeptorstatus der Altersgruppen und des Lymphknotenbefalls unter Berücksichtigung der mitotischen Aktivität (I, II, III Mitoseklasse)

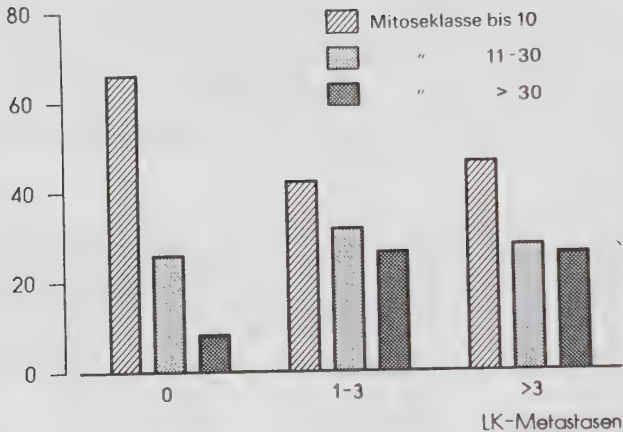


Abb.30: Korrelation zwischen Mitoseklasse und LK-Filliae
($p=0,0062$)

Unterteilt man das Gesamtkollektiv in Altersgruppen, so findet man, daß die Gruppe über 50 Jahre gehäuft eine niedrigere Mitoseklasse aufweist.

Für PR+ konnte kein vergleichbarer Einfluß festgestellt werden.

Bei Bewert der Korrelation zwischen Mitoseklasse und Lymphknotenbefall zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang $p=0,0062$ (Abb.30).

Für die Mehrzahl morphologischer Paramter ergibt sich eine signifikante Korrelation mit der Mitoseklasse (Tab.25).

Unter den Mammæ über 500 g finden sich mitosereiche Tumoren signifikant häufiger ($p=0,0137$).

Im Gesamtkollektiv der 208 untersuchten Mammakarzinome waren 52,9 % der Fälle als ER-, 41,7 % waren ER+.

Tab.25. Beziehung zwischen Mitoseklasse und morphologischen und biochemischen Parameter

	Mitoseklasse		
	0-10 Mitosen	11-30 Mitosen	> 30 Mitosen
Grading			
I	49	3	0
II	x	x	x
III	4	16	51 p=0,0000
Zellgröße			
klein	44	4	7
mittelgroß	x	x	x
groß	1	12	27 p=0,0000
Zell-Lagerung			
flächenhaft u. breitsträngig	12	13	31
schmalsträngig u. einreihig	85	44	23 p=0,0000
Kleinherdige Nekrose			
keine	73	16	12
kleinherdige vereinz.	x	x	x
kleinherdige diss.	9	18	26 p=0,0000
Großherdige Nekrose			
nicht vorhanden	96	52	38
vorhanden	1	5	16 p=0,0000
Elastose			
keine u. gering	39	31	43
mittelgroß u. stark	58	26	11 p=0,0000
Lymphozytäres Stroma-Infiltrat			
fehlend u. gering	88	47	33
mittelgroß u. stark	9	10	21 p 0,0001
Tumordurchmesser			
pT ₁	55	18	15
pT ₂₋₃	42	39	39 p < 0,001
Mammagewicht			
0	2	2	0
bis 500 g	75	37	30
> 500 g	20	17	24 p=0,0137
Lymphknotenmetastasen			
0	64	24	25
1-3	x	x	x
> 3	8	15	14 p=0,0062
Östrogenrezeptorstatus			
ER-	41	33	36
ER+	56	24	18 p < 0,05

Das Durchschnittsalter der ER+Patientinnen betrug 60,3 Jahre, das der Frauen mit ER-Tumoren dagegen 55,9 Jahre.

Die Aufteilung der ER+Karzinome (n=98) ergibt:

- in 27,6 % Karzinome mit > 10 bis 20 fmol/mg Protein,
 - in 51 % Karzinome mit 21 bis 100 fmol/mg Protein und
 - in 21,4 % Karzinome mit > 100 fmol/mg Protein
- (siehe dazu Abbildung 31).

ER+

Fälle (n = 98)

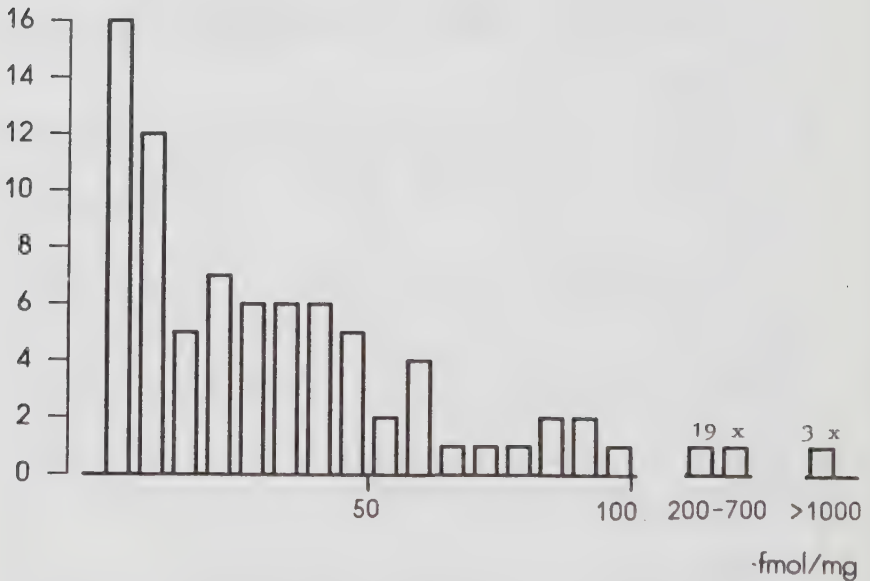


Abb.31: Häufigkeit der Östrogenrezeptorkonzentration im Mammakarzinom

Im Kollektiv beträgt der Östrogenrezeptorgehalt durchschnittlich 99,2 % fmol/mg Protein.

Abbildung 32 zeigt im Scatterdiagramm die Beziehung der Östrogenrezeptorkonzentration zum Alter, mit einer eindeutigen Altersabhängigkeit.

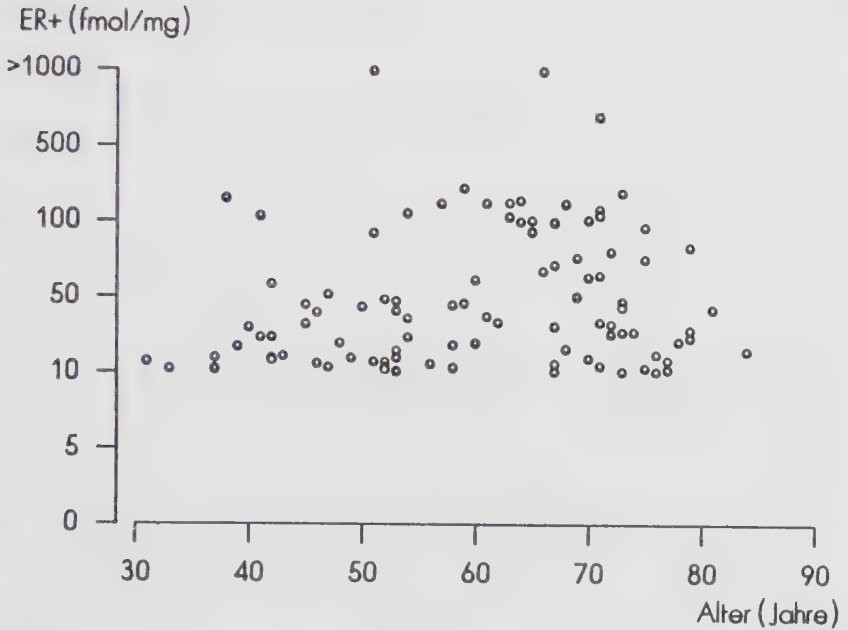


Abb.32: Östrogenrezeptorkonzentration im Mammakarzinom bezogen auf das Alter der Patientinnen

Jenseit des 50. Lebensjahres steigt der durchschnittliche Rezeptorgehalt der Karzinome sprunghaft an (Tab. 26).

Aus diesem Grunde wurde das Gesamtkollektiv in 2 Altersgruppen unterteilt:

- in ein Kollektiv bis zum 50. Lebensjahr (n=66, Durchschnittsalter 47,5 Jahre),
- und in einer von Frauen über 50 Jahren (n=142, Durchschnittsalter 62,9 Jahre).

Tab. 26: Steroidrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von Altersklassen ($p > 0,05$)

Altersgruppe	ER+		ER-		PR+		PR-	
	n	m.LK-Metastasen n/%	n	m.LK-Metastasen n/%	n	m.LK-Metastasen n/%	n	m.LK-Metastasen n/%
< 50	24	13/54,2	42	21/50,0	16	9/56,25	39	21/53,8
> 50	74	29/39,2	68	32/47,0	28	14/50,0	91	41/45
Zusammen	98	42/42,9	110	53/48,2	44	23/52,3	130	62/47,7

In der Altersgruppe bis zum 50. Lebensjahr beträgt der Östrogenrezeptorgehalt im Mittel 42,75 fmol/mg Protein, im Kollektiv über 50 Jahre 117,3 fmol/mg Protein.

In der Altersgruppe bis 50 Jahren sind 63,6 % der Tumoren ER-, 36,4 % ER+, in der Altersgruppe über 50 Jahre sind 47,9 % ER- und 52,1 % ER+.

Die Bestimmung des Progesteronrezeptors ergab im Gesamtkollektiv der 174 Mammakarzinome:

- in 74,7 % der Fälle rezeptornegative Gewebe,
- in 25,3 % rezeptorpositive Gewebe.

Das Durchschnittsalter der PR+Patientinnen beträgt 58 Jahre.

In der Gruppe der PR+Tumoren ergibt sich folgende Unterteilung:

- 15,9 % der Karzinome > 10 bis 20 fmol/mg Protein,
- 47,7 % 21 bis 100 fmol/mg Protein und

- 36,4 % der Tumoren: >100 fmol/mg Protein
(Abb.33).

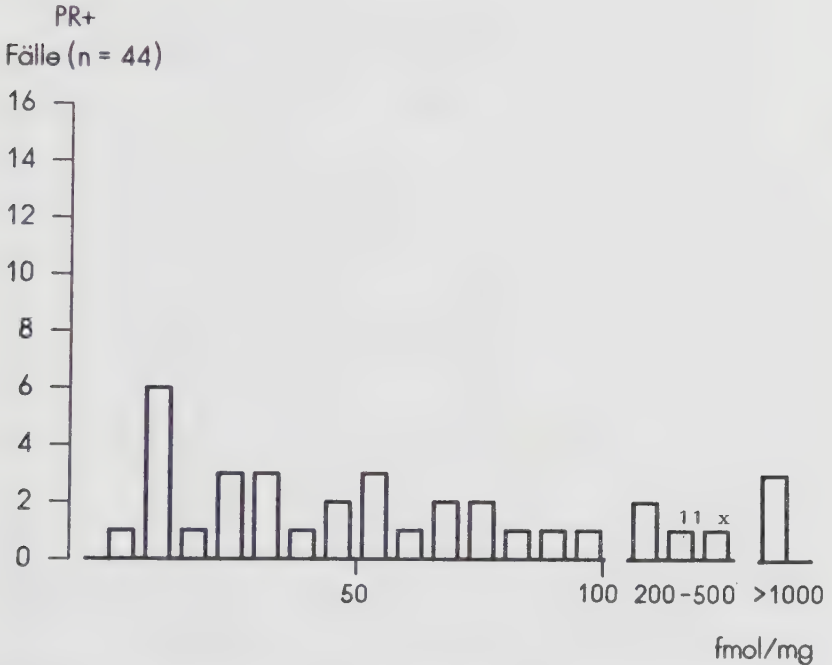


Abb.33: Häufigkeit der Progesteronrezeptorkonzentration
im Mammakarzinom (11 fmol/mg und mehr)

Im Gesamtkollektiv beträgt der Progesteronrezeptorgehalt
durchschnittlich 162,6 fmol/mg Protein.

Abbildung 34 zeigt im Scatterdiagramm die Beziehung der
Progesteronrezeptorkonzentration zum Alter. Hier ergibt sich
keine eindeutige Altersabhängigkeit ($p=0,7998$).

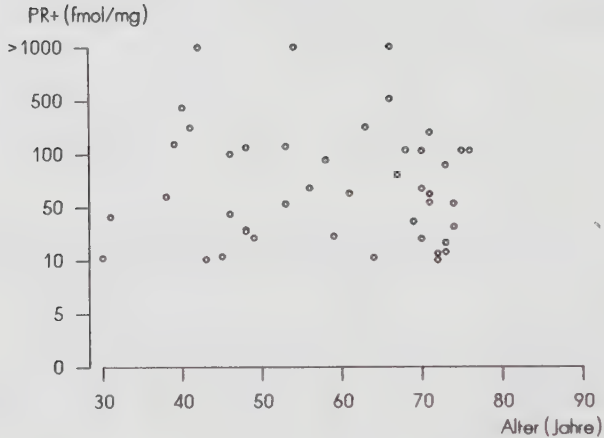


Abb.34: PR-Konzentration im Mammakarzinom bezogen auf das Alter
Eine Aufschlüsselung des ER-Status und/oder PR-Status im eigenen Patientinnengut ist in Tabelle 27 durchgeführt.

Tab.27: Rezeptorstatus der Mammakarzinome unter Berücksichtigung der axillären Metastasen und der Altersgruppen (bis 50 und über 50 Jahre) ($p > 0,05$)

	Zahl	bis 50 Jahre		über 50 Jahre	
		n	m.LK-Me- tastasen n/%	n	m.LK-Me- tastasen n/%
ER+ n=208	98	24	13/54,2	74	29/39,2
PR+ n=174	44	16	9/56,25	28	14/50
ER+/PR+	28	6	4/66,6	22	11/50
ER+/PR-	49	13	6/46,16	36	14/38,9
ER-/PR+	16	10	5/50	6	3/50
ER-/PR-	81	26	15/57,7	55	27/49,1
n=174	174	55	30/54,5	119	55/46,2

Die entsprechende Zahl der Fälle mit Befall axillärer Lymphknotenmetastasen ist in derselben Tabelle (27) angegeben.

Für ER+ und PR+ zeigt die Altersgruppe bis zu 50 Jahren häufiger Metastasen in axillären Lymphknoten (66,6 %).

Die Kombination ER- und PR+ findet sich nur in 9,2 % der Karzinome.

Der Rezeptorstatus sowie Zahl und Prozentanteile von Lymphknotenmetastasen in der Prä-, Peri- und Postmenopause sind in Tabelle 28 zusammengefaßt.

Tab.28: Rezeptorstatus der Mammakarzinome unter Berücksichtigung des Menstruationsstatus und der axillären Lymphknotenmetastasen ($p > 0,05$)

	Zahl	P r ä -		P e r i -		Postmenopause	
		n	m.LK-Me- tastasen n/%	n	m.LK-Me- tastasen n/%	n	m.LK-Me- tastasen n/%
ER+ n=208	98	23	11/47,8	14	4/28,6	61	27/44,3
PR+ n=174	44	17	9/52,9	2	2/100	25	12/48,0
ER+/PR+	28	7	4/57,1	2	2/100	19	9/47,4
ER+/PR-	49	11	5/45,5	9	1/11,1	29	14/48,3
ER-/PR+	16	10	5/50,0	-	-	6	3/50,0
ER-/PR-	81	21	14/66,7	12	6/50,0	48	22/45,8
n=174	174	49	28/57,1	23	9/39,1	102	48/47,1

ER+Tumoren sind in der Postmenopause häufiger als in der Prämenopause, diese Verteilung ist jedoch nicht signifikant.

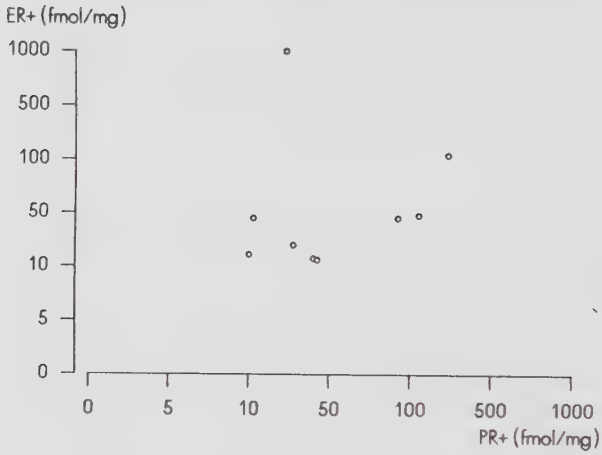
Die Zahl der PR+Tumoren zeigt keine Abhängigkeit vom Regelstatus.

Insgesamt sind 28 Karzinome (16,1%) ER+ und PR+.

Die Werte der ER und PR der ER+/PR+Mammakarzinome in fmol/mg Protein in der Prä- und Perimenopause und in der Postmenopause zeigen die Scatterdiagramme 35.

- 142 -

prä- u. perimenopausal (n=9)



postmenopausal (n=19)

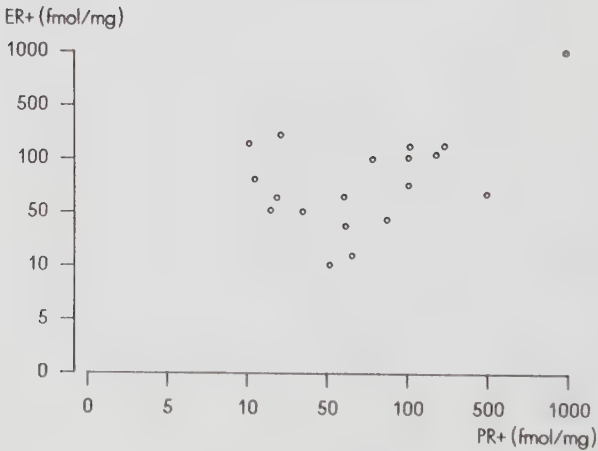


Abb.35: Werte für ER und PR bei ER+/PR+ Mammakarzinomen (fmol/mg Protein)

Tab.29: Steroidrezeptorbefall in Abhängigkeit von Tumorgröße und Lymphknotenstatus (ER=208, PR=174)

	Zahl	ER+		Zahl	PR+	
		n	%		n	%
Tumorgröße						
pT ₁	88	48	54,5	60	14	23,3
pT ₂	115	48	41,7	109	27	24,8
pT ₃	5	2	40,0	5	3	60,0
Total	208	98	47,1	174	44	25,3
Zahl der positiven Lymphknoten						
0 (nodal-negativ)	113	56	49,6	89	21	23,6
nodal positiv	95	42	44,2	85	23	27,0
n.s.				n.s.		
Nodal positiv						
1-3	58	24	41,4	52	15	28,8
>3	37	18	48,6	33	8	24,2
n.s.				n.s.		

Während die Tumorgröße für den Rezeptorgehalt von geringer Bedeutung ist (Tab.29), ergibt sich für das Alter der Patientinnen ein deutlicher Einfluß auf den gemessenen ER-Gehalt.

In der Altersgruppe bis 50 Jahre ist der ER Gehalt wesentlich und signifikant niedriger als in der Altersgruppe über 50 Jahre ($p < 0,05$, Tab.30).

Ein vergleichbarer Einfluß auf den PR-Gehalt findet sich nicht.

Tab.30: Steroidrezeptorgehalt in Abhängigkeit von Altersklasse und Regelstatus der Mammarkarzinompatientinnen

Alter	Zahl der Patientinnen	ER+		Zahl der Patientinnen	PR+	
		n	%		n	%
≤ 40	19	8	42,2	16	5	31,2
41-50	47	16	34,0	39	11	28,2
51-60	49	23	46,9	44	6	13,6
> 60	93	51	54,9	75	22	29,3
≤ 50	66	24	36,4	55	16	29,0
> 50	142	74	52,1	119	28	23,5 n.s.
=====						
Regelstatus prämenopausal	59	23	38,9	49	17	34,6
perimenopausal	27	14	51,8	23	2	8,7
postmenopausal	122	61	50,0 n.s.	102	25	24,5 n.s.

ER n=208

PR n=174

Die Häufigkeit der 4 Steroidrezeptorkonstellationen in 12 verschiedenen Altersgruppen ist in Tabelle 31 dargestellt.

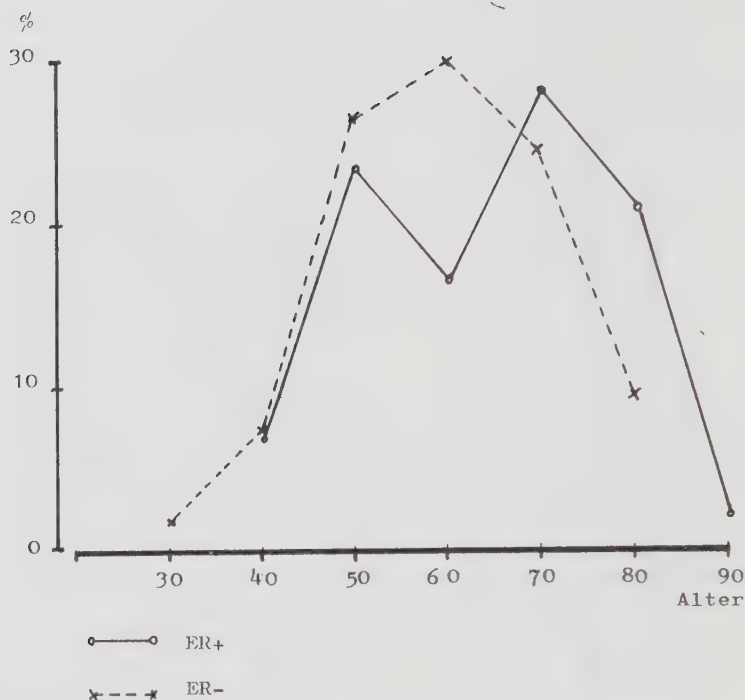


Abb.36: Altersverteilung der ER+ und ER-Karzinome mit axillären Lymphknotenmetastasen

Bei Gegenüberstellung von ER+ und ER-Karzinomen mit Lymphknoten-Filiae in verschiedenen Altersstufen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, wenn auch in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren die ER-Tumoren deutlich häufiger sind als die ER+ (Abb.36).

Für ER+ und ER-Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen ist keine ähnliche Korrelation festgestellt worden.

c) Zusätzliche anamnestische Risikogruppe

Aufgrund der Analyse klinischer Daten wurde eine 105 Personen umfassende Risikogruppe zusammengestellt, bei welcher wenigstens zwei der folgenden Faktoren vorhanden waren:

1. Frauen mit Brustkrebs in eigener Anamnese.
2. Ledige Frauen.
3. Menarche vor dem 12. Lebensjahr.
4. Menopause nach dem 52. Lebensjahr.
5. Nulliparität.
6. Späte Erstparität (nach dem 35. Lebensjahr).
7. Adipositas.
8. Langjährige Einnahme von Steroidhormonen (mehr als 5 Jahre).
9. Mammakarzinom in der familiären Anamnese (Verwandte ersten Grades).
10. Vorkommen der Karzinome anderer Organe in der Familiengeschichte.
11. Radiatio (früher).
12. Chemotherapie (früher).
13. Beidseitige Ovariectomie mehr als 5 Jahre vor der Menopause.
14. Rauchen mehr als 20 Zigaretten pro Tag.
15. Mastopathie Grad III nach PRECHTEL.

Die andere Gruppe ohne zusätzliche Risikofaktoren umfaßte 103 Personen.

In beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede weder bezüglich des Rezeptorstatus noch des Tumordurchmessers, noch bezüglich der Altersverteilung und des Regelstatus.

Die Risikogruppe wies häufiger (57,3 %) Karzinome in medialen und zentralen Anteilen der Mamma auf als die Gruppe ohne zusätzlich belastende Faktoren (43,8 %).

Bezüglich der Zahl axillärer Metastasen fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Das Gleiche gilt für den prozentualen Anteil der axillären Lymphknoten mit Metastasen in Relation zur Gesamtzahl aller gefundenen axillären Lymphknoten.

Patientinnen der Risikogruppe mit PR+Karzinomen wiesen einen Durchschnittswert der PR von 25,28 fmol/mg Protein auf, während in der Gruppe ohne zusätzliche Risiken die PR+Karzinome durchschnittliche Werte für die PR von 25,28 fmol/mg Protein aufwiesen.

V. D i s k u s s i o n

Das Mammakarzinom ist eine besonders bedrohende Erkrankung für die Frauen in den westlichen Industrie- und Wohlfahrtsländern; es stellt eine der ärgsten vitalen Gesundheitsgefährdungen für sie dar.

Die Geschwulstentwicklung vollzieht sich im Kraftfeld prognostisch günstiger und ungünstiger Faktoren. Die sinnvolle Auswahl der klinisch relevanten prognostischen Parameter ist Gegenstand aktueller Forschung.

Von einem für die Prognose wesentlichen Faktor darf man erwarten, daß er sich zum axillären Lymphknotenbefall, den man als Maß für die Metastasierungstendenz eines Karzinoms ansehen kann, korrelieren läßt.

Die Analyse dieser Faktoren wird durch die Tatsache kompliziert, daß viele von ihnen und zum Teil erhebliche Interdependenz aufweisen.

Die Anwendung statistischer Methoden ist für die vielen Variablen unumgänglich und hat sich als hilfreich für die Bewertung der verschiedenen klinischen oder morphologischen Parameter erwiesen.

Das Auftreten des Mammakarzinoms in verschiedenen Lebensaltern besitzt prognostische Bedeutung; dies konnte am eigenen Krankengut gleichfalls beobachtet werden.

Die Altersverteilung der untersuchten Mammakarzinompatientinnen begann mit einem steilen Kurvenanstieg vom 30. bis 45. Lebensjahr und wies zwei Spitzen bei 51 bis 55 und bei 71 bis 75 Jahren auf.

Die diagnostizierte Krebserkrankung begann bei 81 % der beobachteten Frauen nach Überschreiten der Altersgrenze von 45 Jahren. Dies Ergebnis ist übereinstimmend mit den Literaturangaben von LEIS (1982).

Die Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen nahm mit steigendem Lebensalter ab. Dies wird auch im Schrifttum berichtet (BÄSSLER, 1978).

Das Durchschnittsalter der untersuchten Mammakarzinom-trägerinnen, welches 58 Jahre beträgt, zeigt keine wesentlichen Abweichungen vom Mittel entsprechender Mitteilungen anderer Autoren (u.a. PRECHTEL und HALLBAUER, 1979; ETZRODT et al., 1983a; HANSELMANN und GENTON, 1983).

Die gefundene Häufigkeit der Mammakarzinome in den Abschnitten der Mamma stimmt mit den Skizzierten von ZINSER (1972) weitgehend überein.

Die rechte und linke Mammae waren etwa gleich häufig befallen (Rechts: 102; Links: 106 Fälle).

Viele Autoren (z.B. KERN, 1977; CLEMMENSEN, 1978; SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982) kommen in ihrem Untersuchungsmaterial ebenfalls zu solchen Ergebnissen.

Die in lateralen Anteilen der Brustdrüse gefundenen Tumoren wiesen eine höhere Frequenz axillärer Lymphknotenmetastasen auf, dieser Befund ist statistisch signifikant und korreliert mit den Mitteilungen von ZINSER (1972); FISHER (1975); KERN (1977); BÄSSLER (1978); SCHMIDT-MATTHIESEN (1982) und ANDERSON (1982).

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß kein Zweittumor von größerer Malignität als der Primärtumor war. Dies ergaben auch Untersuchungen von MUTZNER und AMGWERD (1982).

Woraus entnommen werden kann, daß die Patientinnen nach der ersten Mammakarzinomoperation wachsamer ihren Zustand beobachten und sich häufiger zu Kontrolluntersuchungen melden. Demzufolge konnte das zweite Mammakarzinom frühzeitig diagnostiziert werden. Der maximale Mitteldurchmesser betrug bei diesem Kollektiv 17,33 mm und liegt damit unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs (22,37 mm).

Die anamnestischen und klinischen Daten sind oft lückenhaft. Trotzdem läßt sich zeigen, daß verschiedene klinische Daten einen statistisch signifikanten negativen Einfluß für die Prognose der Patientinnen besitzen.

Wie aus dem Schrifttum (MAASS, 1970, BÄSSLER, 1978) hervorgeht, besteht bei ledigen Frauen eine wesentlich höhere Brustkrebsmorbidityrate als bei verheirateten Patientinnen. Durch die eigenen Befunde wird dies bestätigt: unverheiratete Patientinnen zeigen eine bedeutend höhere Tendenz zum Befall der axillären Lymphknoten als die verheirateten Frauen.

Gleiche Verhältnisse fanden sich auch für Kinderlose und für Frauen mit nur einer Geburt.

Bei kinderreichen Karzinomträgerinnen war die Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen signifikant niedriger. Dies bestätigt die Aussage, daß bei Zunahme der Kinderzahl die Zahl der Lymphknotenfiliae abnimmt (JERABEK et al., 1983).

Die Karzinome der Frauen, welche gestillt hatten, wiesen gegenüber Frauen ohne Laktation einen niedrigeren Tumorinvasionsgrad auf:

1. wurde ein deutlich höherer und statistisch signifikanter PR-Gehalt der Karzinome beobachtet ($p=0,0426$),
2. war die Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen niedriger als die des Vergleichskollektivs (Frauen ohne Laktation).

Trotzdem konnte im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen der Zahl axillärer Lymphknotenfiliae und der PR-Konzentration ermittelt werden.

Der Standpunkt von LEIS (1982) über die signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei der Erstgeburt in jüngeren oder späteren Lebensjahren und Morbidityrate konnte nicht bestätigt werden. Es ist möglich, daß die Zahl der eigenen Fälle zu gering ist um über diesen Punkt eine verlässliche Aussage zu machen.

Eine weitere wichtige Beobachtung von CLEMMENSEN (1978) besteht darin, daß der protektive Effekt von stattgehabten Geburten auf die erste Geburt beschränkt ist, und die frühere Beobachtung einer negativen Korrelation zwischen hoher Geburtenzahl und Brustkrebsrisiko könnte lediglich aus einer häufigen Kombination eines geringen Lebensalter bei der ersten Geburt und einer hohen Zahl nachfolgender Geburten, resultieren.

Auf Grund eigener Auswertung besitzen Auftreten und Zahl der Aborte keinen direkten Einfluß auf das Mammakarzinom. Dies ergaben auch die Untersuchungen in der Publikation von CLEMMENSEN (1978).

CLEMMENSEN (1978) schloß anhand seiner Befunde eine Risikoänderung ab dem Eintritt der Menopause aus.

Die Aufteilung des Patientinnengutes bezüglich des Menstruationsstatus zeigt, verglichen mit anderen Untersuchungen keine nennenswerte Abweichungen. Die Patientinnen, welche sich in der Perimenopause befanden, bilden innerhalb des Gesamtkollektivs eine kleine Gruppe (27 Fälle /13 %). Allerdings wird in der Literatur die Perimenopause unterschiedlich definiert (MASTERS et al., 1978; HANSELMANN und GENTON, 1983). Zum Beispiel wurde durch HANSELMANN und GENTON (1983) als Perimenopause die Zeitspanne der ersten vier Jahre nach der letzten Periode bezeichnet.

Ob ein Zusammenhang zwischen einer exogenen Hormonzufuhr und der Aggressivität des Mammakarzinoms besteht, läßt sich anhand eigener Daten nicht belegen.

In der Gruppe, welche Ovulationshemmer einnahmen (30 Fälle), war der Befall der axillären Lymphknoten etwas höher als im Gesamtkollektiv. Die mit Östrogenen behandelte Gruppe (26 Patientinnen) zeigte eine etwas niedrigere Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen als die Patientinnen, welche keine Hormone einnahmen.

Im eigenen Untersuchungsgut zeigen Mammakarzinome bei Frauen, welche sich nach dem 40. Lebensjahr, aber vor dem Eintreten der Menopause, einer Hysterektomie und bilateraler Oophorektomie unterzogen, eine trendmäßig höhere Malignität gemessen am Auftreten und an der Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen.

Eine Erklärung dafür ist schwer zu geben, und möglicherweise sprechen hier durch eigene Untersuchungen nicht erfaßte Begleitumstände eine Rolle.

MANTON und STALLARD (1980) und ANDERSON (1982) konnten nachweisen, daß eine mit Brustkrebs belastete Familiengeschichte für ein prämenopausales Auftreten der Mammakarzinome prädisponiert.

PARADRIANOS et al. (1967) fanden, daß das Durchschnittsalter derjenigen Mammakarzinompatientinnen, in deren Familie bereits ein Mammakarzinom aufgetreten war signifikant niedriger ist als dasjenige der übrigen Mammakarzinomträgerinnen.

Diese Feststellung trifft auch für das eigene Kollektiv zu (Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinomen).

Außerdem wurde bei Patientinnen mit familiärem Auftreten von Karzinomen anderer Organe eine trendmäßig höhere Frequenz axillärer Lymphknotenmetastasen festgestellt.

BRUNNER (1979) behauptet, daß die pTNM-Klassifikation der UICC vor einen Vierteljahrhundert ein großer Fortschritt gegenüber den alten Einteilungen war. Sie ist heute jedoch alleine nicht mehr ausreichend um ein verlässliches Ziel über die Prognose der betroffenen Patientinnen zu gewinnen und es ist notwendig zusätzliche neue Gesichtspunkte zu erarbeiten. Dennoch wird gegenwärtig häufig nur oder nicht einmal mit diesem groben Raster gearbeitet.

Zu den entscheidenden Faktoren, die die Lebenserwartung der Brustkrebsträgerinnen beeinflussen, gehören:

- die Tumorgröße und
- das Vorhandensein bzw. der Ausmaß der axillären Lymphknotenmetastasierung

(JAKESZ et al., 1981).

Während der Operation wird die Voraussetzung für eine exakte Stadieneinteilung der Erkrankung gelegt, speziell der Sitz evtl. verdächtiger Lymphknoten registriert und im Operationsbericht vermerkt. Diese Angaben erfordern eine histologische Untermauerung, das pathologisch - anatomische Staging.

Nicht die klinische "Einschätzung", sondern der histologisch bewiesene Tatbestand ist für die therapiebezogene Einstufung und die weitere Therapieplanung relevant (=pTNM-Einteilung) (SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT, 1982).

Da eine individuell angepaßte adjuvante Therapie nur durch bessere Charakterisierung der Mammakarzinompatientinnen ermöglicht wird, sind neben der genauen Erhebung des Lymphknotenstatus genauere morphologische Klassifizierung (Grading) und biochemische (Rezeptorstatus) Untersuchungen des Primärtumors und gegebenenfalls der Lymphknotenmetastasen notwendig (MAASS, 1983).

Die Abhängigkeit der Metastasierung von einer kritischen Tumorgroße ist unbestritten, und eine signifikant günstigere Prognose bei Tumoren der unteren Größenklassen statistisch belegt (STEGNER, 1975; BÄSSLER, 1983).

Eigene Untersuchungen ergeben eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Tumorgroße, des Differenzierungsgrades und der Mitoseklasse vom Befall axillärer Lymphknoten.

Fast überall in der westlichen Welt sind in den letzten 15 Jahren die einer Behandlung zugeführten Mammakarzinome im Durchschnitt kleiner geworden (MAASS, 1979).

Lag vor 15 Jahren der Durchmesser im Mittel bei 3,5 cm, so beträgt heute der mittlere maximale Tumordurchmesser 2 cm.

Im eigenen Gesamtkollektiv wurde ein mittlerer maximaler Tumordurchmesser von 2,23 cm gefunden.

Dennoch besteht angesichts der insgesamt schlechten Prognose der Karzinompatientinnen die Notwendigkeit, die Tumoren in früheren Stadien festzustellen.

Mit der Erfassung von Kleinkarzinomen ist ein wichtiger Schritt auf dem Wege zur Verbesserung der Prognose getan.

Die Frühdiagnose wird durch den Einsatz technischer Zusatzuntersuchungen neben den Reihenuntersuchungen durch Mammographie und Palpation angestrebt.

Kleinstkarzinome sind nach BÄSSLER (1983) Tumoren bis zu 0,5 cm Durchmesser. Um solche Tumoren festzustellen reicht die Selbstuntersuchung der Brüste nicht aus. Ihr Wert ist deshalb eingeschränkt, weil kleine tiefsitzende Tumoren häufig nicht palpabel sind.

Bösartige Tumoren von unter 1 cm Durchmesser, also von annähernd Erbsengröße, palpatorisch auszumachen, ist selbst für den geübten ärztlichen Untersucher schwierig, und bei Lokalisation in der Tiefe des Drüsenkörpers unmöglich.

Auf Grund mammographischer Befunde ist bekannt, daß eine in etwa 5 cm Tiefe gelegene Geschwulst von bereits 2 cm Größe häufig übersehen wird. Gutartige kleine Tumoren sind infolge ihrer Abgrenzbarkeit und Beweglichkeit leichter zu tasten. Sie werden deshalb frühzeitiger und öfter bemerkt als die diffus mit der Umgebung in Beziehung getretenen malignen Tumoren gleicher Größe. Wegen der Schmerzlosigkeit der meisten bösartigen Knoten wird ferner die Aufmerksamkeit der Kranken oft wesentlich später auf einen karzinomatösen Prozeß gelenkt als auf die gutartigen, empfindlichen Knoten der Mastopathie oder die schmerzhaften Bezirke im Drüsenkörper bei der Mastodynie. Diese Erscheinungen sind deshalb viel häufiger Anlaß, unmittelbar die ärztliche Sprechstunde aufzusuchen.

Nach BÄSSLER (1978) besteht bei übergewichtigen Frauen ein erhöhtes Risiko, an einen Mammakarzinom zu erkranken. Im eigenen Kollektiv findet sich bei Frauen, deren ablatierte Mammæ mehr als 500 g wogen, gehäuft niedrig differenzierte und mitosereiche Karzinome mit gleichzeitigem hohem Tumorbefall axillärer Lymphknoten ($p < 0,05$).

Jedoch waren die Karzinome in dieser Patientinnengruppe auch größer als die der Gruppe mit einem Brustdrüsen-gewicht unter 500 g.

In Bedenkung dieser Befunde ist schwer zu erfassen. Ob diese Daten lediglich auf eine Erschwerung der Tumordiagnostik in schweren (voluminösen) Mammæ hinweisen, oder ob hohes Mammagewicht, die damit positiv korrelierende Adipositas und andere mitwirkenden endokrine Faktoren einen Einfluß auf die Aggressivität der Mammakarzinome bei diesen Frauen besitzen, läßt sich aufgrund eigener Untersuchungen nicht beurteilen.

PRECHTEL (1982) berichtete, daß im allgemeinen nur mit Bestimmung von Tumorgröße und regionalen, gemeint sind axilläre Lymphknotenmetastasen, eine hinreichend befrie-

digende Aussage zur Prognose und weiteren Therapieplanung gegeben wird.

Das Mammakarzinom metastasiert erfahrungsgemäß sehr früh in die axillären Lymphknoten und das bedingt seine relativ schlechte Prognose (FISHER et al., 1977).

Die Unterteilung zwischen Karzinomen ohne Lymphknotenmetastasen, den Karzinomen mit einem bis drei tumorbefallenen Lymphknoten und denen mit mehr als drei metastasenhaltigen Lymphknoten ist häufig vorgenommen und ist in dieser Arbeit benutzt worden.

BRUNNER (1979) fordert, daß der Pathologe die Zahl der untersuchten Lymphknoten und die Zahl der tumorbefallenen Lymphknoten in seinem Befund mitteilt. Die Operateure müssen die lokalisierten entfernten Lymphknoten exakt bezeichnen. Diese exakte Dokumentation, pathologische Aufarbeitung und Information ist von großer Bedeutung und muß routinemäßig erfolgen (BRUNNER, 1979).

Die Zahl der erfaßten Lymphknotenmetastasen wächst mit der Zahl der histologischen Schnitte (STEGNER, 1982). Ein derartiger Zusammenhang wurde auch im eigenen Untersuchungsgut gefunden.

Trotz zunehmender Zahl biochemischer und immunologischer Untersuchungsverfahren in der modernen Onkologie wird die Signatur eines Tumors, d.h. seine wesentlichen morphologisch erfaßbaren Eigenschaften, noch immer durch die pathologisch-anatomische Diagnostik erfaßt und festgelegt.

Nach PRECHTEL (1982) stellt das Mammakarzinom eine heterogene Population dar, für welche die klassische histologische Typisierung nicht mehr ausreichend genug erscheint.

In der histopathologischen Diagnostik werden mehr und mehr quantitative Angaben und qualitative Parameter als prognostische Orientierungsmerkmale für die Therapie verlangt, wobei das Tumorgading und das Staging unter An-

wendung des pTNM-Systems die Basis bilden.

Pathologisch-anatomische Kriterien spielen in der Diskussion der Pathogenese der Karzinome eine wichtige Rolle und sind geeignet, das Spektrum der Prognose verschiedener Karzinomtypen zu differenzieren.

Wichtigste Voraussetzung für die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms ist die histopathologische Untersuchung des Primärtumors, die Erkennung seiner Besonderheiten, Ausbreitungsneigung und Absiedelungen in die regionalen Lymphknoten.

Das nach den von BLOOM und RICHARDSON (1957) vorgeschlagenen Verfahren durchgeführte Grading der Mammakarzinome ergibt eine positive Korrelation des Differenzierungsgrades (1, 2 und 3) mit der Zahl der Karzinometastasen in den Lymphknoten. Auch das Gradingkriterium „Mitoseklasse“ erwies sich in gleicher Weise als aussagekräftig: mitosereiche Karzinome verursachen gehäuft mehr als 3 Lymphknotenmetastasen ($p=0,0062$).

Aus früheren Berechnungen ist nach PRECHTEL (1982) ermittelt worden, daß die durchschnittliche Prognose mit der histologischen Differenzierung, der Zell-Kern-Morphie und der mitotischen Aktivität korreliert. So recht befriedigend will diese Subklassifizierung des invasiven Karzinoms auch nicht, da sich in der Praxis zeigt, daß mehr als zwei Drittel den Differenzierungsgrad G2 ergeben. Nur die Minderheit fällt in die Gruppen G1 mit besonders hohem oder in G3 mit geringem Differenzierungsgrad. Die schlechteste Prognose haben die Frauen mit einem Karzinom G3 und negativem ER und bereits regionalen Lymphknotenmetastasen gezeigt. Nach WALLGREN u. SILFVERSWÄRD (1976) bleibt in statistisch ausgerichteten Untersuchungsreihen als prognostisch relevantes Kriterium im wesentlichen nur die mitotische Aktivität eines Tumors anerkennenswert.

Beobachtungen über die Bedeutung lokaler immunologischer Parameter wie lymphozytäres Tumordinfiltrat sind wider-

sprüchlich (KISTER et al., 1969; FISHER et al., 1975; JAKESZ et al., 1981).

Im eigenen Untersuchungsgut fanden sich deutlich und statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Stärke des lymphozytären Tumorstromainfiltrat und histologischen Differenzierungsgrad sowie Mitoseklasse. Ebenfalls wurde für den tumorösen Lymphknotenbefall und das lymphozytäre Tumorstromainfiltrat ein statistischer Zusammenhang ermittelt.

Während FISHER et al. (1975) und SYRJÄNEN und HYELT (1978) keine Korrelation zwischen lymphozytärer Stromainfiltration und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nachweisen konnten, fanden JAKESZ et al. (1981) bei negativen Lymphknoten gehäuft eine schwache und fehlende lymphozytäre Reaktion in Tumorstroma.

Eine Wechselbeziehung zwischen der klein- und großherdigen Tumornekrose und dem histologischen Differenzierungsgrad sowie Mitoseaktivität zeigten FISHER et al. (1980). Diese Abhängigkeit wurde auch im eigenen Material festgestellt.

Die Tumornekrose scheint bei niedrig differenzierten Tumoren häufiger vorhanden zu sein als bei hoch differenzierten Geschwülsten.

Diese Beziehung ist auch zwischen dem nekrotischen Tumorgewebe und dem Lymphknotenbefall festgestellt worden.

Eine großherdige Nekrose fand sich häufiger bei Tumoren mit mehr als 3 Lymphknotenmetastasen als bei Tumoren ohne Lymphknotenbefall.

Unter den untersuchten Karzinomen mit stärkerer Elastose fanden sich häufiger Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen was im Vergleich zu den Karzinomen ohne oder geringer Elastose nicht zuträff.

Die Möglichkeit, Mammakarzinome durch biochemische Analyse zu charakterisieren, bringt neuartige Probleme mit sich. Es ist zwar nach gegenwärtiger Anschauung wichtig in jedem Tumor die Rezeptoren zu bestimmen, bei Interessenkollision hat die histologische Diagnose jedoch den Vorrang. Aus diesem Grunde soll nur der Pathologe nach makroskopischer Bedeutung der Probexzision Tumorgewebe für die Rezeptoranalyse entnehmen.

Nach MAASS und JONAT (1979) sind ER-Bestimmungen nur dann zuverlässig, wenn eine enge Kooperation zwischen Operateur, Pathologen und dem Rezeptorlabor besteht.

Für jedes In-vitro-Testsystem mit menschlichen Mammakarzinomzellen ist wegen der Inhomogenität des Tumors von größter Bedeutung, ob die Untersuchung an für den Tumor repräsentativen Gewebe durchgeführt wird. So ist bekannt, daß in verschiedenen Proben eines Tumors sowie in verschiedenen Tumorproben der gleichen Patientin unterschiedliche Rezeptorkonzentration gefunden werden können (KAUFMANN und KLINGA, 1982).

Verglichen mit jüngeren Mitteilungen in der Literatur (PARL und WAGNER, 1982; HANSELMANN und GENTON, 1983; MOHLA et al., 1982) liegt der Anteil ER+ und PR+Karzinome im eigenen Kollektiv im unteren Bereich des Spektrums. JAKESZ et al. (1981); NAGEL und WANDER (1981); LESSER et al. (1981); ETZRODT et al. (1983a); HANSELMANN und GENTON (1983) erwähnten, daß bei einer Analyse des Steroidrezeptorstatus unbedingt das Alter der Patientinnen berücksichtigt werden muß, da dieses wesentlich den Gehalt des ER beeinflusst. Die Ergebnisse eigener Untersuchungen bestätigen, daß das Alter (bis 50 und mehr als 50 Jahre) der Patientinnen für den ER-Gehalt der Karzinome von Bedeutung ist ($p < 0,05$). Man kann annehmen, daß in den jüngeren Altersgruppen das endogene Östradiol den Rezeptor zum Teil besetzt und damit maskiert (MAASS und TRAMS, 1972; SAKAI und SAEZ, 1976; ETZRODT et al. 1983a). Der ER ist dann in niedrigerer Quantität oder nicht mehr nachweisbar.

So ist im eigenen Material die mittlere ER-Konzentration in der Gruppe über 50 Jahre höher als in der Gruppe bis 50 Jahre, gleichartige Verhältnisse finden HANSELMANN und GENTON (1983) und JERABEK et al. (1983).

Die ER+/PR+Tumoren waren im fortgeschrittenen Alter der untersuchten Patientinnen am häufigsten, was mit den Mitteilungen von ETZRODT et al. (1983a) übereinstimmt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Frequenz der axillären Lymphknotenmetastasen und diesen beiden Altersgruppen ergaben sich jedoch nicht.

Die PR+Tumoren verteilen sich auf alle Altersgruppen des eigenen Kollektivs gleichmäßig; dies berichten auch ALLEGRA et al. (1979) sowie HANSELMANN und GENTON (1983).

KLINGA et al. (1982) stellten jedoch eine mangelnde Korrelation des PR-Status mit dem Alter fest.

Die ER-/PR+Karzinome kommen vorwiegend bei jüngeren Patientinnen vor und sind im eigenen Krankengut mit 9,2 % aller Fälle registriert.

KAUFMANN und KLINGA (1982) berichten, daß die theoretisch unwahrscheinliche Kombination ER-negativ und PR-positiv nur in 5,1 % aller Fälle registriert waren.

Signifikante Unterschiede zwischen Tumorgröße und ER- bzw. PR-Gehalt ergaben sich nicht. Auffallend war jedoch bei PR+Karzinomen, daß mit Zunahme der Tumorgröße auch der Anteil positiver Fälle trendmäßig stieg und bei ER+Karzinomen gering trendmäßig abfiel.

Eine Bedeutung der Steroidrezeptoren für die Prognose eines Mammakarzinoms ist gemessen am axillären Lymphknotenbefall im eigenen Gesamtkollektiv nicht zu erkennen.

Zu gleichartigen Feststellungen kommen JAKESZ et al. (1981); HANSELMANN und GENTON (1983); ETZRODT et al. (1983a) sowie KAUFMANN und KLINGA (1982). Nur COOKE et al. (1980) fanden eine derartige Beziehung für den ER.

ER-Tumoren des eigenen Kollektivs sind schlechter differenziert und mitosereicher als ER+Tumoren, d.h. je höher der

Malignitätsgrad, desto niedriger die durchschnittliche ER-Konzentration. Eine ähnliche Korrelation wurde für den Differenzierungsgrad und den PR-Status ermittelt.

Die jüngeren Mitteilungen in der Literatur (ELSTON et al., 1979; HÄHNEL et al., 1979; FISHER et al., 1980; STEGNER, 1982 sowie HANSELMANN und GENTON, 1983) stimmen mit den eigenen Befunden (ER-Status-Differenzierungsgrad) überein.

MAASS und JONAT (1979) sowie JAKESZ et al. (1981) fanden hierfür keine statistisch signifikanten Behebungen.

Die Kenntnis des Rezeptorgehalts erlaubt eine relativ zuverlässige Aussage darüber, ob das metastasierende Karzinom auf eine endokrine Behandlung anspricht (MAASS, 1979; STEGNER, 1982 und ETZRODT et al., 1983a).

In den Publikationen der letzten Jahre finden sich zunehmend Hinweise darauf, daß dem Rezeptorstatus zusätzlich prognostische Bedeutung zukommt (ALLEGRA et al., 1979; KAUFMANN und KLINGA, 1982 und v. MAILLOT et al., 1982).

MAASS (1979) berichtet, daß bei den rezeptorpositiven Karzinomen mit Sicherheit die Remissionsrate höher als in der rezeptornegativen Gruppe oder in der unselektierten Gruppe liegt.

Insbesondere bei der Therapieplanung des Mammakarzinoms mit Fernmetastasen ist die Kenntnis des Steroidrezeptorgehaltes von größter Bedeutung. Dabei bringt die zusätzliche Bestimmung des PR im Tumorgewebe eine deutliche Verbesserung der Vorhersagemöglichkeit (MAASS und JONAT, 1979 und KAUFMANN und KLINGA, 1982).

Dies ist jedoch nicht unumstritten da nicht alle Autoren in ihren Kollektiven den günstigeren Krankheitsverlauf der rezeptorpositiven Mammakarzinome bestätigen konnten (HILF et al., 1980; BLAMEY et al., 1983 und HARLAND et al., 1983).

Diese Diskrepanz ist bisher ungeklärt geblieben.

Der Versuch, die untersuchten Patientinnen inbezug auf verschiedene zusätzliche Risikofaktoren in zwei Gruppen zusammenzustellen um diese Kollektive mit dem Alter, Tumordurchmesser, Steroidrezeptorstatus und Lymphknotenbefall zu vergleichen ergab keine statistisch signifikante Zusammenhänge.

VI. Zusammenfassung

Die eigenen Untersuchungen berechtigen zu folgenden Feststellungen über die Prognose der Mammakarzinompatientinnen, gemessen an der Zahl der nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen:

1. Anhand der klinischen Daten besteht eine schlechte Prognose hauptsächlich für die ledigen Frauen, für die Kinderlosen und für Frauen mit nur einer Geburt.
2. Die exakte Feststellung der maximalen Tumorgroße hat große Bedeutung und korreliert statistisch signifikant mit der Frequenz axillärer Lymphknotenmetastasen.
3. Größere Mammæ bedeuten für die Brustkrebsträgerinnen eine schlechtere Prognose.
4. Für insgesamt 6 histologische Parameter (Pleomorphie, Mitoseklasse, histologisches Grading, großherdige Nekrose, Elastose, lymphozytäres Strominfiltrat) ergaben die eigenen Untersuchungen eine signifikante Korrelation mit der Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen.
Die stärkste Korrelation wurde zwischen Mitoseklasse und Lymphknotenbefall festgestellt ($p=0,0062$).
5. Es besteht keine Abhängigkeit zwischen der Tumorgroße einerseits und der Zahl von Lymphknotenmetastasen und dem Rezeptorstatus andererseits.
6. Die hoch differenzierten und mitosearmen Tumoren weisen einen statistisch signifikanten höheren Gehalt an ER auf.

Die moderne Tumorthherapie bemüht sich auf verschiedenen Wegen um eine Verbesserung der Prognose des Mammakarzinoms. Verbesserung bedeutet dabei nicht

nur, einen größeren Anteil der erkrankten Frauen zu heilen, sondern auch mehr Frauen vor einem manifesten Karzinom zu bewahren und durch konservierende brusterhaltende Therapie das Ausmaß der Verstümmelung dort zu reduzieren, wo es ohne Verringerung der kurativen Sicherheit möglich ist.

Bei diesem Bemühen liefert der Pathologe wichtige Entscheidungskriterien.

Gegenwärtig bereitet die Abschätzung der individuellen Prognose jedoch noch erhebliche Probleme und ist mit einer deutlich höheren Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet etwa im diagnostischen Bereich.

Daher müssen in Zukunft neue Methoden entwickelt werden, welche im Einzelfall für Prognose und Therapie bessere Voraussagen gestatten.

VII. Literaturverzeichnis

- Äckerknecht, E.H.: Kurze Geschichte der Medizin. Hrsg. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1967 p.1-231
- Adair, F., Berg, J., Joubert, L., Robbins, G.F.: Long-term followup of breast cancer patients: The 30-year raport. Cancer 40, 1145-1147 (1974)
- Adelstein, A.M., Staszewski, J., Muir, C.S.: Cancer mortality in 1970-1972 among Polish-born migrants to England and Wales. Brit.J.Cancer 40, 464-475 (1979)
- Ajayi, D.O.S., Osegbe, D.N., Ademiluyi, S.A.: Carcinoma of the male breast in West Africans and a review of world literature. Cancer 50, 1664-1667 (1982)
- Allegra, J.C., Lippman, M.E., Simon, R., Thompson, E.B., Barlock, A., Green, L., Huff, K.K., Do, H.M.T., Aitken, S.C., Warren, R.: Association between steroid hormone receptor status and disease-free interval in breast cancer. Cancer Treat.Rep. 62, 1271-1277 (1979)
- Allegra, C.J., Lippman, M.E., Thompson, E.B., Simon, R., Barlach, A., Green, L., Huff, K.K., Do, H.M.T., Aitha, A.: Distribution, frequency, and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer. Cancer Res.39, 1447-1454 (1979)
- Allegra, J.C., and Lippman, M.E.: Estrogen receptors and diseasefree interval in breast cancer. In: Endocrine treatment of breast cancer, eds. B.Henningsen, F.Lindner, C.Steichele. Springer, Berlin 1980 p.20-25
- Allison, A.C.: Immunological surveillance of tumours. Cancer Immunol. Immunother. 2, 151-155 (1977)
- Andersen, J.A.: Pathology and prognosis of the lobular carcinoma in situ. Vortrag Internat. Congress on senology Hamburg 27.-31.5.1980
- Anderson, D.E.: Breast cancer in families. Cancer 40, 1855-1860 (1977)
- Anderson, D.E.: Familial cancer and cancer families. Semin. in Oncol. 5, 11-16 (1978)
- Anderson, D.E.: Die familiäre und genetische Prädisposition bei Erkrankungen der Brust. In: Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. Hrsg. H.J.Frischbier, Thieme, Stuttgart - New York, 1982 p.1-6
- Ashikari, R., Rosen, P.P., Urban, J.A., Senoo, T.: Breast cancer presenting as an axillary mass. Ann.Surg. 183, 415 (1976)
- Azzopardi, J.G.: Problems in breast pathology. Saunders. London (1979)

- Bässler, R.: Pathologie der weiblichen Genital- und Mammatumoren in Kindesalter und Adoleszenz. Gynäkologe 6, 49 (1973)
- Bässler, R.: Mammacarcinom. In: Pathologie der Brustdrüse. Hrsg. W.Doerr, G.Seifert, E.Uehlinger. Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1978, p.449-864
- Bässler R.: Pathologisch-anatomische Grundlage. In: Brustkrebs der Frau. Hrsg. H.Feiereis, H.E. Grewe, J.Johannigmann, P.Kaiser, M.A.Schmid, W.Siebert, Marseille Verlag, München, 1983 p.33-60
- Bauer, K.H.: Das Krebsproblem, 2 Auflage. Hrsg. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
- Beatson, G.T.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 2, 104-107 (1896)
- Beaufort, F.: Remissionserhaltung durch zytostatische Dauertherapie beim metastasierenden Mammakarzinom. Onkologie-Sonderheft zu Band 5, 52-54 (1982)
- Bedwani, R.: Management and survival of female patients with "Minimal" breast cancer: As observed in the long-term and short-term surveys of the American College of Surgeons. Cancer 47, 2769-2778 (1981)
- Bender, H.G., Beck, L.: Vorsorgeuntersuchung. In: Brustkrebs der Frau. Hrsg. H.Feiereis, H.E.Grewe, J.Johannigmann, P.Kaiser, M.A.Schmid, W.Siebert, Marseille Verlag München. 1983 p.23-32
- Benfield, J.R., Jacobson, M., Warner, N.E.: In situ lobular carcinoma of the breast. Arch.Surg. 91, 130-135 (1965)
- Berndt, H., Borrmann, C., Klein, K.: Zweitkarzinom der Brustdrüse. Arch.Geschwulstforsch. 36, 55-63 (1970)
- Berndt, H., Gütz, H.J., Jacobasch, K., Prah, B., Schremmer, C., Strohwig, R., Wildner, G.P., Wolff, G.: Vorschlag zur pathologisch-anatomischen Klassifikation des Brustdrüsenkrebses nach dem TNM-System. Arch.Geschwulstforsch. 41, 146-163 (1973)
- Betsill, W.L.: Intraductal carcinoma. J.Am.med.Ass.239, 1863-1867 (1978)
- Betzler, M., Herfarth, Ch.; Die Bedeutung der Radikalität in einem integralen Therapiekonzept beim Mammakarzinom. In: Brustkrebs und Brustrekonstruktion. Hrsg. H. Bohmert, Thieme Stuttgart-New York, 1982 p.26-32
- Bishop, H.M., Blamey, R.W., Elston, C.W., Haybittle, J.L., Nickolson, R.I., Griffiths, K.: Relationship of oestrogen-receptor status to survival in breast cancer. Lancet, 11, 283-284 (1979)

- Black, M.M., Speer, F.D.: Nuclear structure in cancer tissues. Surg.Gynec.Obstet. 105, 97-102 (1957)
- Black, M.M., Barclay, T.H.C., Hanley, B.F.: Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. Cancer 36, 2048-2055 (1975)
- Blamey, R.W., Campell, F.C., Nicholson, R.I., Griffiths, K.; Oestrogen receptor status and sites of metastasis in breast cancer. 3rd Eortc Conference Amsterdam 27.-29.4.1983
- Bloom, H.J.G., Richardson, W.W.: Histological grading and prognosis in breast cancer. Brit.J.Cancer 11, 359-377 (1957)
- Bloom, N.D., Tobin, E.H., Schreiber, B., Degensheim, G.A.: The role of progesterone receptors in the management of advanced breast cancer. Cancer (Philad) 45, 2992-2997 (1980)
- Blot, W.J., Fraumeni jr.J.F., Stone, B.J.: Geographic patterns of breast cancer in the United States. J.Natl. Cancer Inst. 59, 1407-1411 (1977)
- Brunner, K.W., Martz, G.: Stand der Hormon- und Chemotherapie beim Mammakarzinom. In: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. H.Jung, B.Liedtke, Enke, Stuttgart, 1979 p. 35-37
- Brunner, K.W.; Rundtischgespräch. In: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. H.Jung, B.Liedtke, Enke, Stuttgart, 1979 p. 118-136
- Brunn-Rasmussen, B., Rose, C., Thorpe, S.M., Hou-Jensen, K., Daehnfeldt, J.L., Palshof, T.: Histopathological characteristics and östrogen receptor content in primary breast carcinoma. Virchows Arch. (Pathol.Anat.) 290, 347-351 (1981)
- Carbone, P.P., Bauer, M., Band, P., Tormey, D.: Chemotherapy of disseminated breast cancer. Cancer, 39, 2916-2922 (1977)
- Carrol, K.K., Gammel, E.B., Plunkett, E.R.: Dietary fat and mammary cancer. Can.med.Ass.J. 98, 590-594 (1968)
- Carstens, P.H.B.: Tubular carcinoma of the breast. Am.J. clin.Path. 70, 204-210 (1978)
- Citoler, P., Zippel, H.H., Baldus, F.: Histologische Befunde in der Mamille beim Mammacarcinom. Vrh.Dtsch.Ges. Path. 56, 622 (1972)
- Citoler, P. und Zippel, H.H.: Carcinombefall der Mamille bei Mammacarcinomen. Gynäkologe, 7, 186-189 (1974)
- Clemmensen, J.: Breast cancer and reproduction. Lancet, II, 238 (1970)
- Clemmensen, J.: Survival rates for pre- and postmenopausal Danish women with mammary carcinoma. Acta radiol.Ther. Phys.Biol. 16, 187-193 (1977)

- Clemmensen, J.: Epidemiologie des Brustkrebses. In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. D.Schmähel, Thieme, Stuttgart, 1978 p.1-20
- Cole, E.P., Mac Mahon, B.: Oestrogen fractions during early reproductive life in the etiology of breast cancer. *Lancet* I, 604-606 (1969)
- Cole, P.: Epidemiology of human breast cancer. *J.invest. Derm.* 63, 133-137 (1974)
- Contesso, G.: Pathologisch-anatomische Faktoren, die die Prognose des Mammacarcinoms bestimmen. In: Die Erkrankung der weiblichen Brustdrüse. Hrsg. H.J.Frischbier, Thieme, Stuttgart - New York 1982 p.147-149
- Cooke, T.; Estrogen receptors: A prognostic index in early breast cancer. Second Breast Cancer Working Conference, Kopenhagen 1979
- Cooke, T., George, D., Shields, R.: Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer. *Lancet* I, 995 - 997 (1979)
- Cooke, T., George, W.D., Griffiths, K.: Possible tests for selection of adjuvant systemic therapy in early cancer of the breast. *Br.J.Surg.* 67, 747-750 (1980)
- Cutter, S.J.: Some epidemiologic observations on cancer of the female breast. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2, 753-754 (1977)
- Dick., G.: Wachstumsgeschwindigkeit, Absterberate, Metastasierungsrate und Wachstumsgeschwindigkeit der Metastasen bei 200 Mammacarcinomen. Inaugural-Dissertation, Universität Heidelberg, 1981
- Mc Divitt, R.W., Stewart, F.: Breast carcinoma in children. *J.Amer.med.Ass.* 195, 388 (1966)
- Mc Divitt, R.W.: In situ lobular carcinoma: a prospective follow up study indicating cumulative patient risk. *J.Am.med.Ass.* 201, 82-86 (1967)
- Mc Divitt, R.W., Holleb, A.J., Foote, F.W.: Prior breast disease in patients treated for papillary carcinoma. *Arch.Path.* 85, 117-124 (1968)
- Mc Divitt, R.W.: Breast carcinoma. *Human Pathol.* 9, 3-21 (1978)
- Doll, R., Payne, P., Waterhouse, J.: Cancer incidence in five continents. Springer, Berlin (1966)
- Donegan, W.L., Spratt, J.S.: Cancer of the breast. Saunders, Philadelphia (1979)
- Donnelly, P.K., Baker, K.W., Carney, J.A., O'Fallon, W.M.: Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 50, 650 (1975)

- Egger, H., Tulusan, A.H., Schneider, M.L., Paterok, E.M.;
Wie 67 Mammakarzinome mit einem histologisch bestimmten
Maximaldurchmesser von 10 mm erkannt wurden. Geburtsh.
und Frauenheilk. 43, 7-10 (1983)
- Elston, C.W.: Estrogen receptors in primary breast tumours:
Correlation with the histological malignancy grade.
Second Breast Cancer Working Conference, Kopenhagen (1979)
- Elston, C.W., Johnson, J., Bishop, H., Blamey, R.W., Griffiths, K.: The relationship of oestrogen receptor status
and histological tumour differentiation with prognosis
in human breast carcinoma. Pathology, 165, 83 (1979)
- Etzrodt, A., Jung, H., Tolxdorff, T., Bigalke, L.H.:
Die Bedeutung des Albumingehalts für die axilläre Me-
tastasierung beim Mammakarzinom. Geburtsh.u.Frauenheilk.
43, 670-673 (1983b)
- Etzrodt, A., Jung, H., Schweissfurth, C., Tolxdorff, T.,
Lamberti, G.: Die Beziehung der Steroid-Hormon-Rezeptoren
zum axillären Lymphknotenbefall beim Mammakarzinom.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 43, 726-731 (1983a)
- Mac Farlane, J.K., Fleischer, D., Fazekas, A.G.: Studies
on estrogen receptors and regression in human breast cancer.
Cancer (Philad.) 45, 2998-3003 (1980)
- Feig, St.A.: Die Kontrollintervalle bei mammographischen
Reihenuntersuchungen. In: Die Erkrankungen der weiblichen
Brustdrüse. Hrsg. H.J.Frischbier, Thieme Verlag, Stutt-
gart - New York, 1982 p.80-86
- Feinleib, M., Garrison, R.J.: Interpretation of the vital
statistics of breast cancer. Cancer (Philad.) 24, 1109-
1116 (1969)
- Fisher, B., Slack, N.H., Bross, J.D.J.; Cancer of the
breast: Size of neoplasm and prognosis. Cancer, 24,
1071-1080 (1969)
- Fisher, E.R., Gregorio, R., Redmond, C., Vellios, F.,
Sommers, S.C., Fisher, B.: Pathologic findings from
the national surgical adjuvant breast project (protocoll
No.4). Cancer, 35, 247-254 (1975)
- Fisher, B., Slack, N., Katrych, D.L., Wolmark, N.: Ten
year follow up of breast cancer patients in a cooperati-
ve clinical trial evaluating surgical adjuvant chemo-
therapy. Surg.Gynecol.Obstet. 140, 528-534 (1975)
- Fiher, E.R., Gregorio, R.M., Fisher, B., Redmond, C., Vellios,
F., Sommers, S.C.: The pathology of invasive breast cancer.
Cancer, 36, 1-85 (1975)
- Fisher, E.R., Gregorio, R., Redmond, C., Dekker, A., Fisher,
B.: Pathologic findings from the national surgical adju-
vant breast project (Protocol No.4) Am.J.Clin.Path. 65,
21-30 (1976)
- Fisher, E.R., Fisher, B.: Lobular carcinoma of the breast.
An overview. Ann.Surg. 185, 377-385 (1977)

- Fisher, B., Montague, E., Redmond, E., et al.: Comparison of radical mastectomy with alternative treatment for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer*, 39, 2827 (1977)
- Fisher, E.R.: The pathologist's role in the diagnosis and treatment of invasive breast cancer. *Surg Clin North Am* 58, 705-721 (1978)
- Fisher, E.R., Redmond, C.K., Liu, H., Rockette, H., Fisher, B: and collaborating NSABP investigators correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer. *Cancer (Philad.)* 45, 349-353 (1980)
- Fournier, v.D., Hüter, J., Müller, A., Klapp, J., Lorenz, U., Kubli, F.; Wachstumsgeschwindigkeit und Folgerungen für Früherkennung und Therapie. *Arch.Gynäkol.* 224, 336-338 (1977)
- Fraumeni, J.F., Lloyd, J.W., Smith, E.M., Wagoner, K.J.: Cancer mortality among nuns : role of marital status in etiology of neoplastic disease. *J.nat.Cancer Inst.* 42, 455-468 (1968)
- Frischbier, H.J.: Rundtischgespräch. In: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. H.Jung, B. Liedtke, Enke, Stuttgart 1979 p.118-136
- Frischbier, H.J., Lohbeck, H.U.: Frühdiagnostik des Mammakarzinoms. Hrsg.Thieme, Stuttgart 1977
- Gallager, H.S., Martin, J.E.: The pathology of breast cancer. In: breast cancer, early and late. Year Book Medical Publishers, Chicago 1970
- Greenblatt, B.: Postklimakterisches Syndrom. In: Clinician Searle 1972 p.26-37
- Mc Guire, W.L.: Estrogen receptors in human breast cancer. An overview. In: Estrogen receptors in human breast cancer, eds. W.L.Mc Guire, P.P.Carbone, E.P.Vollmer. Raven Press, New York 1974 p.1
- Mc Guire, W.L., Carbone, P.P., Sears, M.E., and Escher, G. C.: Estrogen receptors in human breast cancer: An overview, In: Receptors in human breast cancer. eds. P.P. Carbone, W.C.Vollmer and W.L.Mc Guire, Raven Press, New York 1975 p.1-30
- Mc Guire, W.L., Horwitz, K.B., Pearson, O.H., Segaloff, I.: Current status of estrogen and progesteron receptors in breast cancer. *Cancer*, 39, 2934-2947 (1977)
- Mc Guire, W.L.: Advances in breast cancer. Ed Raven Press, New York 1977
- Mc Guire, W.L.: Hormone receptors : Their role predicting prognosis and response to endocrine therapy. *Seminars in Oncology*, 5, 428-433 (1978)

- Gummel, H. und Widow, W.: Hormone in der Genese des Brustdrüsenkrebses. In: Symposium über den Brustdrüsenkrebs 27-28.10.1972. p.11-18
- Haagensen C.D.; Diseases of the breast. Philadelphia - London - Toronto: W.B. Saunders Co.1.1956
- Haagensen, C.D.: Diseases of the breast, Saunders, Philadelphia - London - Toronto 1971
- Haagensen, C.D., Bodian, C. u. Haagensen, D.E.: Breast carcinoma. Risk and detection. Saunders, Philadelphia-London - Toronto 1981
- Haenszel, W. u. Kurihara, M.: Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J.natn.Cancer Inst.40, 43-68 (1968)
- Hähnel, R., Woodings, T., Wlvian, A.B.: Prognostic value of estrogen receptor in primary breast cancer. Cancer, 44, 671-675 (1979)
- Hanselmann, R. und Genton, C.Y.: Beziehung zwischen Morphologie und Steroidrezeptoren beim Mammakarzinom. Pathologe, 4, 17-23 (1983)
- Harland, R.N.L., Barnes, D.M., Swindell, R., Redford, J., Howell, A., Sellwood., R.A.; Oestrogen and progesterone receptors and the survival after Mastectomy. 3rd EORTC Conferende Amsterdam 27.-29.4.1983
- Hawkins, R.A., Roberts, M.M. and Forrest+, A.P.M.: Oestrogen receptors and breast cancer: current status. Br.J. Surg.Vol. 67, 153-169 (1980)
- Heidenreich, W.: Mammakarzinome bei Kindern und Jugendlichen. Med.Klin.71, 307-312 (1976)
- Henderson, C., Canellos, G.P.: Cancer of the breast (Two parts), N.Engl.J.Med.302, 17-30, 78-90 (1980)
- Heuser, L., Spratt, J.S., Polk, H.C.: Groth rates of primary breast cancers, Cancer, 43, 1888-1894 (1979)
- Heuson, J.C., Longeval, E., Mattheiem, H., Deboel, M.C., Sylvester, R.J., Leclerq, G.: Significance of quantitative assessment of oestrogen receptors for endocrine therapy in advanced breast cancer. Cancer (Philad.), 39, 1971-1977 (1977)
- Hilf, R., Feldstein, M., Gibson, S.L., Savlov, E.D.: The relative importance of estrogen receptor analysis as a prognostic factor for recurrence of response to chemotherapy in women with breast cancer. Cancer, 45, 1993 (1980)
- Hirsch, H.A.: Rundtischgespräch über Diagnostik und Behandlung von Frühfällen des Mammakarzinoms; Moderatorenbericht. Geburtsh.u.Frauenheilk. 37, 921-924 (1977)

- Huhn, F.O.: Die axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom. Geburtsh.u.Frauenheilk. 26, 164 (1966)
- Huggins, Ch., Dao T.Ling-Yuan: Adrenalectomy for mammary cancer. Ann.Surg.136, 595-603 (1952)
- Huggins, Ch., Dao T.Ling-Yuan, Bergenstal, D.M., Sommer, J.L.: Regression of mammary cancer after adrenalectomy. Nr.I, Scientific exhibits Arch.Surg. 69 (1954)
- Hutchinson, W.B., Thomas, D.B., Hamlin, W.B., Roth, G.P., Peterson, A.V., Williams, B.: Risk of breast cancer in women with benign breast disease. J.natn.Cancer Inst. 65, 13 (1980)
- Hutter, R.V.P.: The pathologist's role in minimal breast cancer. Cancer, 28, 1527-1536 (1971)
- Huvos, A.G., Hutter R.V.P., Berg, J.W.: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. Ann.Surg. 173, 44-46 (1971)
- Jakesz, R., Reiner, A., Bieglmaier, Ch., Reiner, G., Krisch, K., Kolb, R., Spona, J., Schemper, M.: Tumor-histologie und Steroidrezeptoren beim Mammakarzinom. Onkologie, 4, 73-78 (1981)
- Jensen, E.V., Jacobson, H.I.: Fate of steroid estrogens in target tissues. In: (Conference on) biological activities of steroids in relation to cancer. Eds.: G.Pincus und E.C.Vollmer, Academic Press, New York 161 (1960)
- Jensen, E.V. and Jacobson, H.: Basic guide to the mechanism of estrogen action. Rec.Progr.Horm.Res.18, 387-414 (1962)
- Jensen, E.V., Nakao, T., Pincus, G., Tait, J.: Steroid dynamics. Academic Press, New York 1966 p.133
- Jensen, E.V., De Sombre, E.R., and Jungblut, P.W.: Estrogen receptors in hormone responsive tissues and tumours. In: Endogenous factors influencing host-tumor balance. Eds.R.W.Wissler, D.L.Dao, S.Wood, University Press, Chicago 1967
- Jensen, E.V., Block, G.E., Smith, S., Kyser, K., De Sombre, E.R.: Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. Nat.Cancer Inst.Monogr.34, 55 (1971)
- Jensen, E.V., De Sombre, E.R.: Diagnostic implication of steroid binding in malignant tissues. Advances Clin. Chem.19, 57 (1977)
- Jerabek, R., Daxenbichler, G., Marth, Ch. und Dapunt O.: Steroidrezeptoren und Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Tumor Diagnostik & Therapie 4, 7-14 (1983)
- Jung, H.: Einleitung in: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg.H.Jung, B.Liedtke, Enke, Stuttgart 1979 p.1-6

- Jung, H., Liedtke, B.: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. Enke, Stuttgart 1979
- Jungblut, P.W., Hätzel, I., De Sombre, E.R., Jensen, E.V.: Über Hormon-"Rezeptoren". Die östrogenbindenden Prinzipien der Erfolgsorgane. 18. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie vom 5. bis 8. April 1967 in Mosbach/Baden. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 58, (1967)
- Juret, P., Couette, J.E., Brune, D., Vernhes, J.C.: Age at first: an equivocal factor in human mammary carcinogenesis. Europ. J. Cancer, 10, 591-594 (1974)
- Kamoi, M.: Statistical study on relation between breast cancer and lactation period. I. A comparative study through cumulative frequency distribution. Tohoku J. exp. Med. 72, 59-65 (1960)
- Kaufmann, C., Hamperl, C., Baldus, F., Ki, B.D.: Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1581 (1971)
- Kaufmann, M., Klinga, K.: Mögliche prognostische Kriterien zur Therapieverbesserung beim primären Mammakarzinom. Geburtsh. u. Frauenheilk. 42, 501-509 (1982)
- Kaufmann, M., Klinga, K., Runnebaum, B., Kubli, F.: Steroid-Rezeptor-Status und Prognose beim primären Mammakarzinom. In: Die Erkrankung der weiblichen Brustdrüse. Hrsg. H.J. Frischbier, Thieme, Stuttgart - New York 1982
- Kern, G.: Gynäkologie. Hrsg. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977 p. 497-510
- Kindermann, G.: Über Definition, Diagnostik und Behandlung der sogenannten "Frühfälle" des Mammakarzinoms. Geburtsh. Frauenheilk. 37, 829-838 (1977)
- Kister, S.J., Sommers, S.C., Haagensen, C.D., Friedell, G.H., Cooley, E., Varna, A.: Nuclear grade and sinus histiocytosis in cancer of the breast. Cancer, 23, 570-575 (1969)
- Klinga, K., Kaufmann, M., Runnebaum, B., Kubli, F.: Steroidhormonrezeptoren beim Mammakarzinom. Dtsch. Med. Wschr. 107, 313-315 (1982)
- Kochem, H.G., Schremmer, C.N., Hirche, H.: Zur Bedeutung der Mamille beim Brustdrüsenkrebs der Frau. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40, 32-38 (1980)
- Krieger, W., Pickartz, H., Brotherton, J., Adamczewska, K.: Histomorphologie des Mammakarzinoms und Steroidrezeptorgehalt. Pathologe, 4, 281-286 (1983)
- Kühn, W., v. Fournier, D., Leppien, G., Rummel, H.H., Müller, A., Dick, G.: Korrelation morphologischer Kriterien mit der Wachstumsgeschwindigkeit beim Mammakarzinom. Geburtsh. u. Frauenheilk. 43, 24-29 Sonderheft (1983)

- Lacassagne, A., Compt.Rend. 195, 630 (1932)
- Leis, H.P.: Diagnosis and treatment of breast lesions. Flushing. Medical Examination Publishing Co.Inc. New York 1970
- Leis, H.P.: Risikofaktoren zur Entwicklung eines Mammakarzinoms. In: Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. Hrsg. H.J. Frischbier, Thieme, Stuttgart 1982 p.6-10
- Lemon, H.M.: Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogen receptor proteins in breast cancer. Cancer, 25, 423 (1970)
- Lesser, M.L., Rosen, P.P., Senie, R.T., Duthie, K., Menendez-Botet, C., Schwartz, M.K.: Estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma. Correlations with epidemiology and pathology. Cancer (Philad.), 48, 299-309 (1981)
- Levin, M.L., Haenszel, W., Carrol, B.E., Gerhardt, P.R., Handy, V.H., Ingraham, S.C.: Cancer incidence in urban and rural areas of New York State. J.nat.Cancer Inst.24, 1243-1257 (1960)
- Levin, M.L., Thomas, D.B.: The epidemiology of breast cancer. In: Breast Cancer. Eds.R.Alan, Liss, New York 1977 p.9-35
- Levin, P.A., Malarkey, W.B.: Bei Töchtern von Frauen mit Mammakarzinom fanden sich erhöhte 24-Stunden-Prolaktinwerte und eine teilweise Resistenz des Prolaktins auf die suppressive Wirkung des Dopamins. Gynäk. Rdsch. 22, 140-141 (1982)
- Lewison, E.F., Noho, A.S.: Bilateral breast cancer at the Johns Hopkins Hospital. Cancer 28, 1297-1301 (1971)
- Linell, F., Ljungberg, O., Andersson, I.: Breast carcinoma aspects of early stages progression and related problems. Munksgaard, Copenhagen, Acta Pathol.Microbiol Scand(A) (Suppl) 272, 1-233 (1980)
- Linder, F.: Chirurgische Onkologie. Deutsches Ärzteblatt, 81, 599-602 (1984)
- Linder, F., und Sack, H.: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Tumoren und Systemerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt, 81, 101-104 (1984)
- Lilienfeld, A.M.: Relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. Cancer, 2, 927-934 (1956)
- Lilienfeld, A.M.: The epidemiology of breast cancer. Cancer Res. 23, 1503-1513 (1963)
- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J.Biol.Chem., 193, 265-275 (1951)
- Lynch, H.T., Lynch, J., Lynch, P.: Management and control of familial cancer. In: Genetics of human cancer. Eds. Vol 3, J.J.Mulvihill, R.W. Miller, J.F.Fraumeni jr. Raven Press. New York, 1977 p.235-256

- Maass, H., Trams, G., Sachs, H.: Das Mammakarzinom. Gynäko-
loge, 2, 6-17 (1970)
- Maass, H., Sachs, H.: Epidemiologie des Mammakarzinoms.
Internit (Berlin), 13, 326-331 (1972)
- Maass, H., Trams, G.: Estrogen receptors in human breast
cancer tissue. Am.J.Obstet.Gynec. 113, 377 (1972)
- Maass, H., Jonat, W.: Steroidrezeptoren in Mammakarzinomen.
Bericht über ein Consensus-Meeting im National Institute
of Health, Bethesda, USA. Geburtsh.u.Frauenheilk.39,
761-764 (1979)
- Maass, H.: Rundtischgespräch. In: Zusatz- und Nachbehandlung
des Mammakarzinoms. Hrsg. H.Jung, B.Liedtke, Enke Stuttgart
1979 p.118-136
- Maass, H.: Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms.
Dtsch.med.Wschr.108, 323-324 (1983)
- Mac Mahon, B., Cole, Ph., and Brown, J.: Etiology of human
breast cancer: A review. J.Nat.Cancer Inst.50, 21-42 (1973)
- v.Maillot, K.: Fortgeschrittenes Mammakarzinom, Hormontherapie
und Steroid-Rezeptoranalyse. Geburtsh.u.Frauenheilk.39,
177-186 (1979)
- v.Maillot, K., Horke, W., Prestele, H.: Prognostic signifi-
cance of the steroid receptor content in primary breast
cancer. Arch. Gynecol. 231, 185 (1982)
- v.Maillot, K.: Steroidrezeptorbestimmung und Hormontherapie.
In: Brustkrebs der Frau, Hrsg. H.Felereis, H.E. Grewe,
J.Johannigmann, P.Kaiser, M.A. Schmid, W.Siebert.
Marseille München, 1983 p.161-182
- Manton, K.G., Stallard, E.: A two-disease model of female
breast cancer: Mortality in 1969 among white females in
the United States. J.nat.Cancer Inst. 64, 9-16 (1980)
- Masters, J.R.W., Hawkins, R.A., Sangster, K., Hawkins, W.,
Smith, J.I., Shivas, A.A., Roberts, M.M., Forrest, A.P.M.:
Oestrogen receptors, cellularity, elastosis and menstrual
status in human breast cancer. Eur J.Cancer, 14, 303-307
(1978)
- Millis, R.R.: Correlation of hormone receptors with patholo-
gical features in human breast cancer. Cancer (Philad),46,
2869-2871 (1980)
- Mohla, S., Sampson, C.C., Khan, T., John, P.Enterline,
Lassalle Leffall, and White, E.: Estrogen and progeste-
rone receptors in breast cancer in black americans.
Correlation of receptor data with tumor differentiation.
Cancer, 50, 552-559 (1982)
- Moore, K.L.: The sex chromatin. Saunders, Philadelphia -
London 1966 p.417
- Mortality from malignant neoplasms 1955-1965. Number of
deaths by site, sex and age, Part I and II. World Health
Organisation Genève 1970

- Mutzner, P.A., und Amgwerd, R., St.Gallen (Schweiz): Die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie beim primären lokalen Mammakarzinom aus der Sicht des Chirurgen. In: Brustkrebs u.Brustrekonstruktion. Hrs.H.Bohmert, Thieme, Stuttgart - New York, 1982 p.38-43
- Nagel, G.A. und Wander, H.E.: Metastasierende Mammakarzinome Therapieplanung unter Berücksichtigung von Prognosefaktoren. Deutsches Ärzteblatt, 78, 399-402 (1981)
- Nemoto, T., Vana, J., Bedwani, R.N., Baker, H.W., Mc-Gregor, F.H., Murphy, G.P.: Management and survival of female breast cancer. Cancer, 45, 2917-2924 (1980)
- Otto, R., Engeler, V.: Zum Problem des multifokalen Mammakarzinoms. Schweiz. med. Wschr. 109, 752-757 (1979)
- Papadrianos, E., Haagensen, C.D., Cooley, E.: Cancer of the breast as a familial disease. Ann.Surg. 165, 10-19 (1967)
- Parl, F.F., Wagner, R.K.: The histopathological evaluation of human breast cancer in correlation with estrogen receptor values. Cancer (Philad.) 46, 362-367 (1980)
- Parry, R.G., Cochran, T.C., Wolford, F.G.: When is there nipple involvement in carcinoma of the breast? Plast. Reconstr. Surg. 59, 535 (1977)
- Pichon, M.F., Pallud, C., Brunet, N., Milgrom, E.: Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. Cancer Res. 40, 3357-3360 (1980)
- Post, R.H.: Breast cancer, lactation, and genetics. Eugen Quart. 13, 1-29 (1966)
- Prechtel, K., Gehm, O.: Morphologisch faßbare Vorstadien des Mammakarzinoms. Verh.dt.Ges.Path. 598, (1975)
- Prechtel, K., Schmidt, H.: Eine sechsjährige Verlaufsstudie bei Frauen mit bioptisch gesicherter Mastopathie. Verh. dtsh.Ges.Path. 63, 609-612 (1979)
- Prechtel K., Hallbauer, M.: Ein Beitrag zur Prognose des Mammakarzinoms nach zweizeitigem Operationsverfahren. Geburtsh. u.Frauenheilk. 39, 187-194 (1979)
- Prechtel, K.; Begriffsbestimmung des nicht invasiven und invasiven Karzinoms der Mamma. In: Brustkrebs und Brustrekonstruktion. Hrsg. H.Bohmert, Thieme Stuttgart - New York 1982 p.1-5
- Prechtel, K., Eiermann, W., Groh, M., Brütting, G. und Högel, B.: Ein Beitrag zur Bewertung des Nachweises von schwangerschaftsspezifischen Hormonen (Human placental lactogen and Beta-1-glycoprotein) in Brustdrüsenexzidaten bei Mastopathie und Mammacarcinom. Pathologe, 4, 12-16 (1983)
- Prior, P. u.Waterhouse, J.A.H.: Incidence of bilateral tumours in a population-based series of breast cancer patients. I.Two approaches to an epidemiological analysis. Br.J.Cancer.37, 620-634 (1978)

- Qualheim, R.E., Gall, E.A.: Breast carcinoma with multiple sites of origin. *Cancer*, 10, 460-468 (1957)
- Ramirez, G., Ansfield, F.J.: Carcinoma of the breast in children. *Arch.Surg.* 96, 222 (1968)
- Rauschecker, H., Siewert, J.R.: Operationstaktik und Operationstechniken. In: *Brustkrebs der Frau*. Hrsg.H.Feiereis, H.E.Grewe, J.Johannigmann, P.Kaiser, M.A. Schmid, W.Siebert. *Marseille München* 1983 p.141-160
- Remmele, W., Heicke, B., Heine, M., Frank, K., Keogh, H.J., Schmitt, A.: Bestimmung der Steroidrezeptoren im Mammakarzinom. *Methodik und Empfehlungen für die Praxis*. *Deutsches Ärzteblatt*, 79, 35-40 (1982)
- Rich, M.A., Furmanski, P., Brooks, S.C.: and the breast cancer. Prognostic study surgery and pathology associates: Prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with breast cancer. *Cancer Research*. 38, 4296-4298 (1978)
- Robinson, G.N.: The primary surgical treatment of carcinoma of the breast. *Proc.Mayo Clin.* 51, 433 (1976)
- Rolland, P.H., Jacquemier, J., Martin, P.M.: Histological differentiation in human breast cancer is related to steroid receptors and stromal elastosis. *Cancer Chemoth Pharmacol* 5, 73-77 (1980)
- Rosen, P.P. Menendez-Botet, C.J., Nisselbaum, J.S., Urban, J. A., Mike, V., Fracchia, A., Schwartz, M.K.: Pathological review of breast lesions analysed for estrogen receptor protein. *Cancer Res.* 35, 3187-3194 (1975)
- Rosen, P.P.: Pre-invasive mammary carcinoma - clinical significance. *Vortr.Internat. Congress on senology Hamburg* 27.-31.5.1980
- Rosen, P.P.: Axillary Lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma. *Cancer*, 46, 1298 (1980)
- Rosen, P.P.; Lobular carcinoma in situ: Recent clinicopathologic studies at Memorial Hospital. *Path.Res.Pract.* 166, 430-455 (1980)
- Rummel, W., Kindermann, G., Egger, H., Weishaar, J., Müller, A., Paterok, E.M. und Willgeroth, F.: Mikrokalk in der Mammographie, operative Abklärung und histologische Befunde. Zum Problem der Diagnose des okkulten Mammakarzinoms. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* 36, 1053-1061 (1976)
- Ryan, A.J., Griswold, M.H., Allen, E.P., Katzenstein, R., Greenberg, R., Keogh, J., Wilder, C.: Breast cancer in Connecticut, 1935-1953. *J.Amer.med.Ass.* 167, 298-307 (1958)
- Sakai, F., Saez, S.: Existence of receptors bound to endogenous estradiol breast cancer of premenopausal and postmenopausal women. *Steroids*, 27, 99 (1976)

- Scheiffarth, O.F.: Die Bedeutung von Steroidrezeptoren bei hormonabhängigen Karzinomen. First Innsbruck Winter Conference on Biochemistry in Clinical Medicine, Innsbruck-Igls, vom 27.-28.1.1978. Dtsch.med.Wschr.103, 1619-1620 (1978)
- Scheike, O.: Male breast cancer. (Danish Thesis.) Acta path. microbiol.scand., Suppl. 251, (1975)
- Schinzingher, A.S.: Über carcinoma mammae. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 18.Kongreß, Berlin 24.-27.April 1889, Hirschwald, Berlin (1889)
- Schiødt, T.: Breast carcinoma. A histologic and prognostic study of 650 followed-up cases. Copenhagen: Munksgaard 1966
- Schmidt-Matthiesen, H. und Bastert: Gynäkologische Onkologie. Schattauer, Stuttgart - New York 1982
- Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Hrsg. F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1982 p.530-536
- Schwaiger, M., Herfarth, C.: Das Mammakarzinom. Übersicht. Aktuelle Chir.3, 161-168 (1968)
- Schwartz, G.F., Patchesfsky, A.S., Feig, S.A., Shaber, G.S., Schwartz, A.B.: Multicentricity of non-palpable breast cancer. Cancer,45, 2913-2916 (1980)
- Shapiro, S., Strax, P., Venet, L., Fink, R.: The search for risk factors in breast cancer. Amer.J.publ.Hlth. 58, 820 - 835 (1968)
- Sears, H.F., Janus, C., Levy, W., Hopson, R., Creech, R., Grotzinger, P.: Breast cancer without axillary metastases. Are there high-riskbiologic subpopulations?, Cancer, 50, 1820-1827 (1982)
- Segaloff, A.; Brustkrebs in Clinician, Searle 1972 p.8-14
- Segi, M., Kurihara, M.: Cancer mortality for selected sites in 24 countries No 4 (1962-1963), Tohoku University School of Medicine, Department of Public Health, Sendai, Japan, 1966
- Seidman, H.: Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data. Cancer (Philad.) 24, 1355-1378 (1969)
- Simmer, H.H.: Oophorectomy for breast patients: Its proposal, first performance, and first explanation as an endocrine ablation. Clin.Med.227, (1969)
- Smith, H., Payne W.Sp., Carney, J.A.: Involvement of the nipple and the areola. Surg.Gynec.Obstet. 143, 546 (1976)
- Spielmann, M., Kitschke, H.J., Tietje, K.: Untersuchungen zur zellulären Immunität bei Mammakarzinompatientinnen. Onkologie-Sonderheft zu Band 5, 42-45 (1982)

- Spratt, J.S., Heuser, L.S., Kuhns, J.G., Greenberg, R., Polk, H.C.: Association between the actual doubling times of primary breast cancer with histo-pathologic characteristics and Wolf's parenchymal mammographic patterns. *Cancer*, 47, 2265-2268 (1981)
- Staszewski, J.: Age at menarche and breast cancer. *J.natn. Cancer Inst.* 47, 935-940 (1971)
- Stegner, H.E.: Gewebsentnahme und Morphologie. *Arch.Gynäk.* 219, 90-98 (1975)
- Stegner, H.E.: Die Rolle des Pathologen in der stadiengerechten Therapie des Mammakarzinoms. *Pathologe*, 3, 137-148 (1982)
- Stern, R.: Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. *Giorn.Servire propr.path.Therap.* 2, 507-517 (1842)
- Stosiek, U., Breitbach, G.P., Wolfmüller, H.: Prospektive Untersuchungen zur Cytoprognose beim Mammakarzinom. Korrelation zwischen cytologischem und histologischem Grading. *Pathologe*, 4, 130-134 (1983)
- Strax, P.: Organization of mass screening programs in breast cancer including identification of high-risk-groups. Eds. E. Grundmann, L.Beck: Fischer, Stuttgart-New York 1978
- Strax, P.: Die Zielsetzung bei der Durchführung von Reihenuntersuchungen zur Früherkennung des Mammakarzinoms. In: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*. Hrsg. H.J. Frischbier, Thieme, Stuttgart 1982 p.63-68
- Swerdlow M., Humphrey, L.J.: The relationship of breast disease to gynecologic disease. *Cancer (Philad.)* 17, 1165-1169 (1964)
- Syrjänen, K.J., Hyelt, L.H.: Tumor-host interrelationships in carcinoma of the female breast. *Surg. Gynecol. Obstetr.* 147, 43-48 (1978)
- Taylor, H.B., Norris, H.J.: Welldifferentiated carcinoma of the breast. *Cancer*, 25, 687-692 (1970)
- Terenius, L., Rimsten, A., Thorens, L., Lindgren, A.: Estrogen receptors and prognosis in cancer of the breast. In: *Estrogen receptors in human breast cancer*. Eds. W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Vollmer. Raven Press, New York 1975
- Thomas, C.: Die pathologisch-anatomische Tumordiagnose. *Deutsches Ärzteblatt*, 81, 197-198 (1984)
- Thomsen, K., Frischbier, H.J., Stegner, H.E.: Die axilläre Lymphknotenmetastasierung als erste Manifestation eines klinisch noch okkulten Mammakarzinoms. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* 43, 18-23 (1983)
- Trichopoulos, D., Mac Mahon, B., Cole, P.: The menopause and breast cancer risk. *J.natn.Cancer Inst.* 48, 605-613 (1972)

- Tsakaklides, V., Olson, P., Versey, J.H.: Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer*, 34, 1259-1266 (1974)
- Valagussa, P., Bonadonna, G., Veronesi, U.: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer*, 41, 1170-1178 (1978)
- Vandekerckhove, D., Parawijck, W., de Geest, K.: Stellenwert der Mammographie und der Thermographie in der Diagnose von gutartigen und bösartigen Mammatumoren. In: Zusatz- und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. Hrsg. J.Jung, B. Liedtke, Enke, Stuttgart 1979 p.110-112
- Vogt-Hoerner, G.: Valeur pronostique de quelques critères anatomo-pathologiques dans le tumeurs malignes du sein. L'envahissement du mamelon. In: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast. Eds. P.Denoix, C.Rouquette, Basel: S.Karger 1963
- de Waard, F.: Premenopausal and postmenopausal breast cancer: One disease or two? *J.Natl.Cancer.Inst.* 63, 549-552 (1979)
- Wagner, G., Becker, N.: Die Krebssterblichkeit in Mitteleuropa. Derzeitige Situation und zeitlicher Trend. *Deutsches Ärzteblatt*, 79, 37-44 (1982)
- Wagner, G.: Epidemiologie. In: Brustkrebs der Frau. Hrsg. H.Feiereis, H.E.Grewe, J.Johannigmann, P.Kaiser, M.A. Schmid, W.Siebert. Marseille München 1983 p.7-22
- Wallace, I.W.J., Champion, H.R.: Axillary nodes in breast cancer. *Lancet*, I, 217 (1972)
- Wallgren, A., Silfverswärd, C.: Clinical and histological factors of prognostic importance in breast cancer. *Intern. J.Rad.Oncol.Biol.Phys.* 1, 611-617 (1976)
- Wander, H.E., Nagel, G.A.: Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt*, 80, 47-53 (1983)
- Weigand, A., Isenberg, M., Russo, J., Brennan, J., Rich, A.: Blood vessel invasion and axillary lymph node involvement as prognostic indicators for human breast Cancer. And the breast cancer prognostic study associates. *Cancer*, 50, 962-969 (1982)
- Wellings, S.R., Jensen, H.M., Marcum, R.G.: An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J.Nat.Cancer Inst.* 55, 231-273 (1975)
- v. Werder, K. Hormonale Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms. *Med.Klin.* 71, 313-321 (1976)
- Westbrook, K.C., Gallager, H.S.: Breast carcinoma presenting as an axillary metastasis. *Am.J.Surg.* 122, 607 (1971)

- v.Winkler, Enno.A.: Krebsregister und das Problem der Verhältnismäßigkeit. Die Berliner Ärztekammer.21, 81-96 (1984)
- Witte, C.L.: Limited role of mastectomy in treatment of primary carcinoma of the breast. Surgery Gynec.Obster.152, 75-76 (1981)
- Wittekind, Ch., v.Kleist, S., Sandritter, W.: Immunhistologische Untersuchungen zum Nachweis des carcinoembryonalen Antigens bei gutartigen Veränderungen der Mamma. Onkologie-Sonderheft zu Band 5, 25-27 (1982)
- WHO: Histological typing of breast tumours. 2 Aufl.Genf 1981
- Wynder, E.L.: Identification of woman at high risk for breast cancer. Cancer (Philad.) 24, 1235-1240 (1969)
- Wynder, E.L.: Die Ätiologie des Brustkrebses und ihre Bedeutung für Präventivmaßnahmen. In: Brustkrebs-Früherkennung. Methoden und Ergebnisse. Hrsg.E.Grundmann u.L.Beck, Fischer, Stuttgart - New York 1978
- Zava, D.T., Wyler von Ballmoor, A., Goldhirsch, A., Roos, W., Takahashi, A., Eppenberger, U., Arenbrecht, S., Marti, G., Gomez, F., Guelpa, C.: A quality control study to assess the interlaboratory variability of routine estrogen and progesterone receptor assays. Eur.J.Cancer Clin.Oncol.18, 713-721 (1982)
- Zinser, H.K.: Mammakarzinom. Hrsg.Thieme, Stuttgart 1972

L e b e n s l a u f

- Am 21.08.1943 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Florian Kuczynski und seiner Ehefrau Jadwiga geborene Radtke in Torun (Polen) geboren.
- 1950 - 1957 Besuch der Grundschule in Bydgoszcz.
- 1957 - 1961 Besuch des Allgemeinbildungs-Lyzeum in Bydgoszcz mit Abiturabschluß.
- 1961 - 1967 Medizinstudium an der Medizinischen Akademie in Gdansk. Dort erhielt ich am 27.06.1967 mein Arzt-Diplom.
- 1967 - 1969 Zweijähriges Nachdiplom-Praktikum an verschiedenen Abteilungen des Woiwodschaftskrankenhauses in Bydgoszcz.
- 1969 - 1970 Tätig als Assistenzarzt der Anästhesieabteilung des Woiwodschaftskrankenhauses in Bydgoszcz.
- 1.3.70.- 9.11.76. Beschäftigt als Assistenzarzt der Gynäkologie und Geburtshilfen-Klinik in Bydgoszcz
- 9.11.1976. Beendigung der Fortbildung mit Staatsexamen II^o als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe.
- 9.11.1976-15.11.82. Tätig als Oberarzt an der Frauen-Klinik in Bydgoszcz und gleichzeitig beschäftigt bei der Betreuung der Kinder und Jugend-Gynäkologie.
- 16.11.1982.-15.5.84 Beschäftigt als Arzt zur Fortbildung an der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin bei Herrn Prof. Dr.med.H.Weitzel.

Herrn Professoren:

Dr.med.H.Weitzel und Dr.med.U.Gross

danke ich für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit. Gleichzeitig danke ich Herrn Prof.Dr.med.H.Weitzel für die Mühe bei der Durchsicht meiner Dissertation. Ganz besonders danke ich Herrn Dr.med.H.Pickartz für die unermüdliche Hilfe und wertvollen Anregungen bei der Fachbearbeitung.

Herrn Dr.Ponnath danke ich für das freundliche Entgegenkommen und Hilfe bei der Durchsicht des Literaturstudiums.

Für die freundliche Unterstützung und Mitarbeit bei der statistischen Auswertung möchte ich an dieser Stelle den Herrn Poch und v.Sadowsky vom Institut für Med.Statistik und Dokumentation herzlich danken. Ohne die unermüdliche Hilfe meiner Mutter bei der Übersetzung und dem Niederschreiben auf der Schreibmaschine wäre es mir nicht möglich gewesen die Arbeit zu vollbringen. Ihr gilt mein tiefster Dank.

